

Bestimmung mikrozirkulatorischer Parameter bei gesunden Reifgeborenen in den ersten Lebenstagen

Christina Kudicke, geb. Zauner

Aus der Neonatologie des Perinatalzentrums Innenstadt
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital
Klinikum Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Klein

**Bestimmung mikrozirkulatorischer Parameter
bei gesunden Reifgeborenen in den ersten Lebenstagen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Christina Kudicke, geb. Zauner
aus München
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Frau Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter: Herr Prof. Dr. med. F. Christ

Mitbetreuung durch den promovierten
Mitarbeiter:

Herr Dr. med. S. Hiedl

Dekan:

Herr Prof. Dr. med. Dr. hc. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

17.10.2013

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Entwicklung der Überwachung von Neugeborenen	1
1.2	Definition von Reifgeborenen	1
1.3	Geburtenrate und Morbidität von Neugeborenen	2
1.4	Kreislaufumstellung des Neugeborenen bei Geburt	3
1.5	Diagnostik	3
1.5.1	Untersuchung durch das medizinische Personal	4
1.5.2	Vitalparameter	4
1.5.3	Laborparameter	5
1.5.4	Hautuntersuchung bei Reifgeborenen	6
1.5.5	Probleme in der Beurteilung des klinischen Zustandes eines Neugeborenen	7
1.6	Mikrozirkulation	7
1.6.1	Historie	7
1.6.2	Definition der Mikrozirkulation	8
1.6.3	Regulation der Mikrozirkulation	8
1.6.4	Pathologie der Mikrozirkulation	10
1.7	Untersuchung der Mikrozirkulation	12
1.8	Auswertung von Mikrozirkulationssequenzen	16
1.8.1	Cap-Image	16
1.8.2	Grid-Methode	17
1.8.3	Micro Vision Analysis Software	18
1.9	Haut	19
1.9.1	Aufbau der Haut	19
1.9.2	Entstehung der Hautdurchblutung	20
1.10	Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit	22
2.	Material und Methodik	23
2.1	Studie	23
2.1.1	Studiendesign	23
2.1.2	Patientenkollektiv	23
2.1.3	Einverständniserklärung und Aufklärung	24
2.1.4	Datenschutz	25
2.2	Methode	25
2.2.1	Sidestream Darkfield Imaging	25
2.2.2	Studiendurchführung	27
2.2.3	Messung durch zwei Untersucher	28
2.3	Erhebung klinischer Daten	29
2.4	Auswertung	29
2.5	Überprüfung der Auswertsoftware gegenüber manueller Nachkorrektur	35
2.6	Statistik	36
3.	Ergebnisse	37
3.1	Patientenkollektiv	37
3.1.1	Gestationsalter	37
3.1.2	Geburtsmodus	37
3.1.3	Körpermaße	38
3.1.4	Vitalparameter	38
3.2	Daten der Mütter	40

3.3	Mikrozirkulationsparameter	40
3.3.1	Funktionelle Gefäßdichte aller Neugeborenen	40
3.3.2	Funktionelle Gefäßdichte der Spontangeborenen	41
3.3.3	Funktionelle Gefäßdichte der Sectiogebornen	41
3.3.4	Gefäßflächenanteil aller Neugeborenen	42
3.3.5	Gefäßflächenanteil der Spontangeborenen	42
3.3.6	Gefäßflächenanteil der Sectiogebornen	43
3.3.7	Gefäßlängenanteil aller Neugeborenen	43
3.3.8	Gefäßlängenanteil der Spontangeborenen	44
3.3.9	Gefäßlängenanteil der Sectiogebornen	44
3.3.10	Microvascular Flow Index aller Neugeborenen	44
3.3.11	Microvascular Flow Index der Spontangeborenen	45
3.3.12	Microvascular Flow Index der Sectiogebornen	45
3.4	Einfluss des Geburtsmodus	46
3.4.1	Vergleich der funktionellen Gefäßdichte von Spontan- zu Sectiogebornen	46
3.4.2	Vergleich des Gefäßflächenanteils von Spontan- zu Sectiogebornen	46
3.4.3	Vergleich des Gefäßlängenanteils von Spontan- zu Sectiogebornen	47
3.4.4	Vergleich des Microvascular Flow Index von Spontan- zu Sectiogebornen	48
3.5	Einfluss des Geschlechts auf die funktionelle Gefäßdichte	48
3.6	Erfassen der Videosequenzen durch einen zweiten Untersucher	49
3.7	Vergleich der Auswertungen von MAS und manuelle Nachkorrektur	50
3.7.1	Funktionelle Gefäßdichte	50
3.7.2	Gefäßflächenanteil	50
3.7.3	Gefäßlängenanteil	51
4.	Diskussion	53
4.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	53
4.2	Methodik	54
4.2.1	Messung	54
4.2.2	Auswertung	55
4.3	Mikrozirkulatorische Parameter	56
4.4	Einfluss des Geburtsmodus auf die Mikrozirkulation	59
4.5	Einfluss des Geschlechts auf die Mikrozirkulation	59
4.6	Untersucherunabhängige Messung der Mikrozirkulation	60
4.7	Untersucherabhängige Auswertung der Mikrozirkulation	60
4.8	Ausblick	61
	Zusammenfassung	62
	Literaturverzeichnis	64
	Abbildungs- & Tabellenverzeichnis	73
	Anhang	I
	Studienunterlagen	VI
	Danksagung	XI

Abkürzungsverzeichnis

ADVC:	Advanced Analog/ Digital Video Converter
Af:	Atemfrequenz in <i>l/min</i>
BE:	Base Excess/ Standard Basenüberschuss in <i>mmol/l</i>
CRP:	C-reaktives Protein in <i>mg/dl</i>
CLSM:	Laser Scanning Confocal Imaging/ Konfokale Laser-Raster-Mikroskopie
cPO₂:	Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung
DVD:	Digital Versatile Disc
Erythrozyten:	Erythrozyten in <i>Mio/μl</i>
FVD:	Functional Vessel Density/ Funktionelle Gefäßdichte in <i>mm/mm²</i>
FITC:	Fluoresceinisothiocyanat-Dextran
GA:	Gestationsalter
Hb:	Hämoglobinkonzentration in <i>g/dl</i>
Hf:	Herzfrequenz in <i>l/min</i>
Hkt/ sHkt:	Hämatokrit/ Schleuderhämatokrit in %
Il-6:	Interleukin-6 in <i>pg/ml</i>
IVM:	Intravitalmikroskopie
KFZ:	Kapilläre Füllungszeit in <i>s</i>
KG:	Körpergewicht in <i>g</i>
KU:	Kopfumfang in <i>cm</i>
KL:	Körperlänge in <i>cm</i>
L:	Large/ groß
LDF:	Laser-Doppler-Fluxmetrie
LED:	Light Emitting Diodes
Leukozyten:	Leukozyten in <i>10³/μl</i>
M:	Medium/ mittel
MAD:	Mittlerer arterieller Druck in <i>mmHg</i>
MAS:	Micro Vision Analysis Software ©
Max:	Maximum
MFI:	Microcirculation Flow Index/Microvascular Flow Index
Min:	Minimum
M.K.:	Manuelle Korrektur
n:	Anzahl
NIRS:	Near-Infrared Spectroscopy/ Nah-Infrarot Spektroskopie
NTSC:	National Television Systems Committee/ amerik. digitales Farbübertragungssystem
NO:	Stickstoffmonoxid
OPS:	Orthogonal Polarisation Spectral Imaging/ Orthogonale Polarisierte Spektrale Bildgebung

O₂C:	Cytoscan
PA:	Partialdruck in <i>kPa/ mmHg/ atm</i>
PAL:	Phase-Alternating-Line/ europäisches analoges Farbübertragungssystem
pCO₂:	Partialdruck des Kohlenstoffdioxids in <i>kPa</i>
RRdia:	Diastolischer Blutdruck in <i>mmHg</i>
RRsys:	Systolischer Blutdruck in <i>mmHg</i>
S:	Small/ klein
SDF:	Sidestream Darkfield Imaging
SSW:	Schwangerschaftswoche
sO₂:	Sauerstoffsättigung in %
T:	Körperkerntemperatur in °C
σ:	Standardabweichung
\bar{x}:	Mittelwert

1. Einleitung

1.1 Entwicklung der Überwachung von Neugeborenen

Im Jahr 460 vor Christi Geburt beginnt mit Hippokrates eine Art „Beobachtungsmedizin“. Sie ist geprägt von erfassten Sinneseindrücken. Zunehmend wird nach einer Objektivierung der Beobachtungen gesucht. Werte werden gemessen und mit Hilfe der Technik sowie der neuen Erkenntnisse aus der Mathematik analysiert. Im 17. Jahrhundert hält die induktive Naturwissenschaft Einzug (1), mit der eine gezielte Diagnostik für neue adäquate Therapien eingeführt wird.

In der hoch technologisierten Medizin des 21. Jahrhunderts ist das Überleben von extremen Frühgeborenen ab der 24. Schwangerschaftswoche möglich. Doch auch 2500 Jahre nach Hippokrates bleibt die Fähigkeit zur Beobachtung des Patienten ein elementarer Bestandteil in der medizinischen Versorgung von Früh- und Neugeborenen. Dies lässt sich umso besser verstehen, wenn man sich der Unterschiede in der medizinischen Versorgung von Neugeborenen im Vergleich zu älteren Patienten oder Erwachsenen gewahr wird. Neugeborene unterscheiden sich wesentlich von Erwachsenen durch fehlende Sprache, unspezifische Symptome sowie erst beginnende Ausreifung körperlicher Bewältigungsmechanismen bei Erkrankung, nicht vollständig ausgeprägtem Immunsystem und Einschränkungen in invasiver Diagnostik und Therapie.

1.2 Definition von Reifgeborenen

Neugeborene werden nach unterschiedlichen Kriterien als „reif“ definiert. Zum einen wird eine zeitliche Einteilung nach Gestationsalter vorgenommen, zum anderen erfolgt eine Beurteilung nach somatischer Ausreifung.

Das Gestationsalter beschreibt die Schwangerschaftsdauer vom ersten Tag der letzten Regelblutung bis zur Geburt des Kindes. Alle Neugeborenen ab einem Gestationsalter von 37 Schwangerschaftswochen plus 1 Tag beziehungsweise 259 Schwangerschaftstagen werden als „Reifgeborene“ eingestuft, darunter gelten die Kinder als „Frühgeborene“. Es besteht eine obere Grenze bei 41 Schwangerschaftswochen plus 6 Tagen beziehungsweise 293 Schwangerschaftstagen. Darüber hinaus werden sie als „Übertragene“ angesehen.

Die somatische Reife bei Frühgeborenen über der 30. Schwangerschaftswoche wird gemäß des „Petrussa-Index“ (siehe Tabelle 1) eingeteilt und wie folgt in Wochen berechnet:

$$\text{Reifealter} = 30 + \text{Punktzahl aus Petrussa-Index}$$

Kriterien	0	1	2
Ohr	dürrig modelliert	teilweise umgebogene Enden	gut modelliert und fest
Brustwarzen	roter Fleck	Areola und Warze bestimmbar	Areola mindestens 0,5 cm
Haut	rot und ödematös	rot oder ödematös	rosig und nicht ödematös
Plantarfalten	eine	einige, auf der distalen Hälfte	bis zur Ferse
Genitale			
Testes	im Inguinalkanal	hoch im Skrotum	unten im Skrotum
Labia majora	flach	auf dem Niveau der Labia minora	die Labia minora bedeckend

Tabelle 1: Petrussa-Index (2)

1.3 Geburtenrate und Morbidität von Neugeborenen

Um die Geburtenrate von Neugeborenen zu veranschaulichen, sei ein Blick auf die Zahlen des statistischen Bundesamtes Deutschland gestattet. Von 2006 bis 2009 sind im Durchschnitt jährlich 676 311 Neugeborene in Deutschland zur Welt gekommen (siehe Tabelle 2).

Geburten	2006	2007	2008	2009
Lebendgeborene insgesamt	672 724	684 862	682 514	665 142
Je 1000 Einwohner	8,2	8,3	8,3	8,1
Totgeborene	2 420	2 371	2 412	2 338
Im 1. Lebensjahr Verstorbene	2 579	2 656	2 414	2 334

Tabelle 2: Geburtenrate 2006 bis 2009 (3)

Sehr interessant ist die Betrachtung der Morbidität und Mortalität abhängig vom Geburtsmodus. Neugeborene, die per Sectio caesarea oder Re-Sectio geboren wurden, erwiesen signifikant öfter einen 1-Minuten Apgar unter vier und benötigten vorübergehende oder intensive Betreuung. Vor allem musste vermehrt eine Atemunterstützung erfolgen und es zeigte sich ein fünffaches Risiko für eine pulmonale Hypertonie. Insgesamt wurde eine erhöhte Mortalitätsrate von Neugeborenen, die per Sectio (1.77 pro 1000 Lebendgeburten) entbunden wurden im Gegensatz zu vaginal Geborenen gefunden (0.62). Die Mortalitätsgründe waren umfassend und konnten nicht auf wenige Ursachen beschränkt

werden. Selbst nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf und Entbindung durch einen erfahrenen Geburtshelfer blieb ein erhöhtes Risiko (4), (5), (6). Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass es für Neugeborene besser war, durch eine primäre Sectio caesarea entbunden zu werden als durch eine vaginale Beckenendlagegeburt (7). Trotz dieser Erkenntnisse steigen die Zahlen für die Entbindung per Sectio caesarea auf Wunsch der Patientin, selbst bei Schwangerschaften ohne Vorbestehen medizinischer Risiken.

1.4 Kreislaufumstellung des Neugeborenen bei Geburt

Zunächst soll auf die Umstellung von pränatalem zu postnatalem Kreislauf eingegangen werden. Die Umbilikalvene versorgt intrauterin den Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen aus der mütterlichen Plazenta und weist einen Sauerstoffpartialdruck von 55 mmHg auf, der auch im fetalen Gehirn fortbesteht. Über die beiden Umbilikalarterien werden Kohlenstoffdioxid und weitere Stoffwechselmetabolite abtransportiert und es besteht nur noch ein Sauerstoffpartialdruck von 34 mmHg (8). Das fetale Hämoglobin besitzt jedoch eine hohe Sauerstoffaffinität, so dass vor allem das Gehirn des Feten ausreichend versorgt wird. Im Fet gelangt die Hauptmenge des Blutes aus dem rechten Atrium durch das Foramen ovale unter Umgehung des fetalen Lungenkreislaufs in das linke Atrium. Ein geringer Teil des Blutes fließt aus dem rechten Ventrikel über den Ductus arteriosus Botalli in die Aorta und damit zurück in den Körperkreislauf. Ein weiterer Shunt, der Ductus venosus Arantii, leitet den Hauptteil des sauerstoffreichen Blutes aus der Umbilikalvene unter Umgehung des Pfortaderkreislaufs direkt in die Vena cava inferior. Bei Geburt kommt es zur Umstellung des parallelen Blutflusses zu einem seriellen. Der Widerstand in den Lungengefäßen reduziert sich, es kommt zur Druckumkehr in den Atrien, wodurch das Foramen ovale verschlossen wird. Nun findet der Gasaustausch in den Lungen statt und der Sauerstoffpartialdruck steigt in der Aorta an. Durch die Abnabelung fällt das Niederdrucksystem der Plazenta weg, wodurch der periphere Widerstand ansteigt. Der vorgeburtliche Rechts-Links-Shunt über den Ductus arteriosus wird zu einem Links-Rechts-Shunt. Es kommt in der Wand des Ductus arteriosus zur Kontraktion der glatten Muskulatur und zum Verschluss des Ductus (9).

1.5 Diagnostik

Bei der postnatalen Basisüberwachung von Neugeborenen soll Wert darauf gelegt werden, dass Mutter und Kind möglichst nicht getrennt werden und nur die wirklich notwendige

Diagnostik durchgeführt wird. Dazu stehen verschiedene Verfahren mit unterschiedlicher Aussagekraft zur Verfügung. Bei Komplikationen oder Auffälligkeiten werden gemäß des Bedarfs weitere Untersuchungen durchgeführt.

1.5.1 Untersuchung durch das medizinische Personal

Zunächst wird durch den Geburtshelfer oder Pädiater direkt nach der Geburt die Erstuntersuchung durchgeführt. Diese ist somit die schnellste und wichtigste Methode, die ohne Verzögerung und ohne besondere Hilfsmittel erste Auffälligkeiten entdeckt. Sie ist subjektive „Beobachtungsmedizin“, von der Erfahrung des Personals abhängig und weist somit eine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität auf (10). Große Auffälligkeiten, Fehlbildungen oder Anpassungsstörungen werden entdeckt. Eine erneute Untersuchung, die U2, folgt zwischen dem dritten und zehnten Lebenstag vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Bei Auffälligkeiten wird die Untersuchung weiterer Parameter zur Diagnostik herangezogen.

1.5.2 Vitalparameter

Bei einer intermittierenden oder kontinuierlichen Überwachung der Vitalparameter werden in der Regel die Atemfrequenz, die Körperkerntemperatur, die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung sowie der Blutdruck gemessen.

- Die mittlere Atemfrequenz ist im Normalfall in den ersten 11 Lebenstagen 44 Atemzüge pro Minute mit einer Spanne von 23 bis zu 82 pro Minute (11).
- Die Herzfrequenz reifer Neugeborener wird bereits direkt nach der Geburt untersucht. Diese steigt bei Frühgeborenen und per Sectio caesarea entbundenen Reifgeborenen langsamer an als bei vaginal entbundenen Reifgeborenen (12).
- Die Sauerstoffsättigung ist bei Neugeborenen ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Umstellung von der pränatalen zur postnatalen Zirkulation. Für Reifgeborene liegt der normale Bereich zwischen 97 und 100 % (13). Die Sauerstoffsättigung ist sehr einfach mit der pulsoxymetrischen Methode zu messen und kann zum Beispiel bei kardialen Fehlbildungen auffällig sein (14).

- Der Blutdruck wird über die Oszillographie-Methode gemessen. Er ist vom Lebensalter abhängig. Bei Reifgeborenen ist der Mittelwert des systolischen Blutdrucks 65 mmHg, der des diastolischen 45 mmHg und der des mittleren arteriellen Drucks 48 mmHg am ersten Lebenstag. Bis zum vierten Lebenstag steigen diese Werte bis 70 mmHg systolisch, 46 mmHg diastolisch und 54 mmHg beim arteriellen Mitteldruck an (15).
- Die Körperkerntemperatur wird bei Neugeborenen mit einem Fieberthermometer rektal gemessen. Die normale Temperatur von gesunden Reifgeborenen beträgt 36,5 bis 37,5 °C (16), (17). Aufgrund der Unfähigkeit zur Lipolyse von braunem Fettgewebe, Fehlen von Zittern sowie der geringen Masse im Verhältnis zu einer großen Körperoberfläche ist das Neugeborene postnatal nur eingeschränkt fähig, die Körpertemperatur zu regulieren, und wird gegebenenfalls durch einen Inkubator oder ein Wärmebett unterstützt. Die Körperkerntemperatur kann bei bestimmten Krankheitsbildern, wie zum Beispiel Herzauswurfleistungs- oder Mikrozirkulationsstörungen, erheblich von der Hauttemperatur abweichen (18).

1.5.3 Laborparameter

Bei auffälligen körperlichen Untersuchungen oder pathologischen Vitalparametern wird meist weitere laborchemische Diagnostik zusätzlich zur Untersuchung des Nabelschnurblutes benötigt.

- Eine Blutgasanalyse mit Untersuchung des Säure-Basen-Haushalts bestehend aus dem pH-Wert und Base Excess wird sofort nach der Geburt obligatorisch aus dem Blut der Nabelarterie durchgeführt (19), (20). Der Nabelarterien pH-Wert soll sich zwischen 7,27 und 7,42 befinden (21). Der Base Excess wird im Bereich zwischen -2 und +2 mmol/l als normal bezeichnet (22).
- Im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen zeigt sich bei Neugeborenen eine breite physiologische Spanne der Hämoglobin- und Leukozytenkonzentration. In den ersten Lebenstagen liegen die Normbereiche für Hämoglobin bei 16 bis 21 g/dl und Leukozyten bei 8 bis 30 x 10³/μl. Dementsprechend ist der diagnostische Wert einer Leukozytenveränderung oft eingeschränkt. Die Thrombozytenkonzentration beträgt

150 000 bis 250 000 /mm³. Zudem kann die Laktatkonzentration zur Beurteilung der Sauerstoffversorgung des Gewebes und des anaeroben Stoffwechsels bestimmt werden. Der Normbereich liegt zwischen 0,6 bis 2,4 mmol/l (23), (24).

- Bei Infektionsverdacht wird die Konzentration des C-reaktiven Proteins, ein Akute-Phase-Protein, bestimmt. Dieses steigt frühestens 6 bis 8 Stunden nach der akuten Entzündungsreaktion an (20), (25). Es kann jedoch auch durch den körperlichen Stress einer Geburt oder Geburtsverletzungen wie zum Beispiel einer Vakuumextraktionsmarke zu leicht erhöhten CRP-Werten kommen. Ein CRP-Wert unter 0,5 mg/dl gilt in den ersten drei Tagen als normal (23). In Kombination mit der Serumkonzentration von Interleukin 6, einem proinflammatorischen Zytokin, das einen sofortigen Anstieg nach Infektion mit Bakterien zeigt und eine geringe Halbwertszeit hat (25), (26), steigen die Sensitivität und Spezifität. Das Interleukin 6 verliert 24 Stunden nach Infektionsbeginn seine Sensitivität (20). Ein Anstieg des Interleukins lässt auf eine Infektion des Neugeborenen mit Bakterien schließen, wird aber ebenso bei starker Muskelarbeit, wie bei Krampfanfällen und Fieber vermehrt ausgeschüttet und ist daher nur bedingt spezifisch (27).

1.5.4 Hautuntersuchung bei Reifgeborenen

Für Neugeborene ist die Haut ein empfindliches „Schockorgan“, das bei ersten Anzeichen eines kardiovaskulären Versagens, beginnender Infektion, akuten Sepsis- und Schockverläufen eine verminderte Perfusion aufweist (28).

Die routinemäßige Hautuntersuchung der Neugeborenen umfasst eine Beurteilung nach Kriterien der Tabelle 3:

Farbe
Rosig-dunkel-rot
Ikterisch
Blaß-zyanotisch
Zentrale Zyanose
Akrozyanose

Tabelle 3: Hautuntersuchung (29)

Darüber hinaus wird auf die kapilläre Füllungszeit geachtet. Diese sehr schnelle, nicht-invasive Methode beruht auf der Wiederkehr der normalen Hautfarbe nach Entleerung des Kapillarbett durch Kompression (30). Eine verlängerte Füllung über drei Sekunden gibt Hinweise auf eine periphere Durchblutungsstörung oder schlechte kardiovaskuläre Situation (18), (31), (32). Diese sehr subjektive Untersuchung unterliegt starken Beeinflussungen durch äußere Faktoren und ist vom Messort abhängig (30).

1.5.5 Probleme in der Beurteilung des klinischen Zustandes eines Neugeborenen

Bis heute sind für die Überwachung von Neugeborenen die oben aufgeführten Methoden etabliert. Untersuchungen durch das klinische Personal sind subjektiv sowie von Erfahrungen abhängig und können schlecht validiert noch reproduziert werden. Die Vitalparameter geben vor allem über makrozirkulatorische Parameter Auskunft. Blutabnahmen sind aufgrund eines reduzierten Blutvolumens bei Neugeborenen nur in begrenztem Umfang möglich und Entzündungsparameter, wie die Leukozyten, sind unspezifisch oder steigen wie das C-reaktive Protein erst nach einer gewissen Latenzzeit im Blut an. Deswegen ist die Entwicklung von neuen nicht-invasiven Verfahren zur Beurteilung des klinischen Status der Neugeborenen von größter Bedeutung.

1.6 Mikrozirkulation

1.6.1 Historie

Erasistratos beschrieb in der griechischen Antike zum ersten Mal die Kapillaren. Er beobachtete an lebenden Tieren durchtrennte Arterien. Daraus erstellte er die These, dass entweichende Luft durch nachströmendes Blut aus kleinen Verbindungsadern zwischen Venen und Arterien ersetzt wurde (33). Im 2. Jahrhundert nach Christi berichtete Galenos von Pergamon von blutfördernden Gefäßen. Nach Einführung erster Mikroskope Anfang des 17. Jahrhunderts (34) stieg das Interesse für die Untersuchung auf kleinerer Ebene. Im Jahr 1628 zeigte William Harvey den kompletten Blutkreislauf (35). Wie das Blut vom arteriellen in den venösen Schenkel gelangte, erklärte Marcellus Malpighi nach seiner Entdeckung der Kapillaren, einem Netzwerk von kleinen blutdurchströmten Gefäßen, bei Studien an der Froschlunge. Antony van Leeuwenhoek studierte ausführlich die Mikrozirkulation und zeigte die Aggregation von Erythrozyten. Stephan Blankaart verdeutlichte im 18. Jahrhundert, dass

die Gesundheit auf einem bequemen Umlauf des Blutes beruhte und die Krankheit Folge von zu dickflüssigem Blut wegen der Erythrozytenaggregation in peripheren Gefäßen wäre (34). In den letzten Jahren stieg zunehmend das Interesse für die Funktion auf kleinster Einheit, der Mikrozirkulation.

1.6.2 Definition der Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation, bestehend aus den kleinsten Gefäßen des Körpers mit einem Durchmesser kleiner 300 μm , ist die Blutzirkulation in den Endstrombahnen und setzt sich aus Arteriolen, Venolen und Kapillaren zusammen. Sie stellt die Verbindung zwischen Blut und Gewebe dar und ist die entscheidende Stelle für die metabolische Versorgung der einzelnen Gewebezellen, Gasaustausch, Abtransport von Stoffwechselprodukten, Wärmeaustausch sowie Regulierung immunologischer und hämostaseologischer Prozesse. Durch die starke Verzweigung ergibt sich eine extrem große Austauschoberfläche von über 500 m^2 . Die physiologisch reduzierte Blutflussgeschwindigkeit in den Kapillaren ermöglicht eine optimale Gewebsversorgung (30).

Das Endothel der Kapillaren stellt nicht nur eine strukturelle Barriere zwischen dem Intravasalraum und interstitiellem Raum dar, sondern ist darüber hinaus die Schlüsselstelle der Mikrozirkulation. Um den Stoffaustausch aus den Kapillaren zu ermöglichen, sind die Wände nur aus Endothelzellen, einer dünnen Basalmembran sowie glatten Muskelzellen aufgebaut. Den jeweiligen Organbedürfnissen angepasst, finden sich unterschiedlich aufgebaute Endothele. In der Endothelschicht der Kapillaren in Muskel-, Nerven- und Fettgewebe findet man eine kontinuierliche Zellschicht, während in der Darmmukosa, Nierenglomeruli und den endokrinen Drüsen ein gefenstertes Endothel vorliegt. Das Endothel in der Leber, Milz und Knochenmark ist diskontinuierlich (30).

1.6.3 Regulation der Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation wird über verschiedene Mechanismen reguliert. Zu beachten ist, dass diese dem Bedarf entsprechende Regulation nicht in jedem Organ gleich erfolgt und eine lokal variable Mikrozirkulation entsprechend der physiologischen Anforderung in den jeweiligen Organen zu beobachten ist. Ein ausreichender systemischer Blutdruck ist Voraussetzung für eine suffiziente Gewebepерfusion. Über den Gefäßwiderstand erfolgt mit Hilfe von sympathikotoner, rezeptorvermittelter Innervation der glatten Muskelzellen vor

allein an den Arteriolen die genaue Regulierung. Lokal erfolgt die Regulierung über das Endothel und die Muskelzellen, die eine myoendotheliale, regulierende Einheit vor allem an den terminalen Arteriolen bilden sowie durch chemische Substanzen aus dem Endothel (9). Somit wird eine schnelle interzelluläre Kommunikation ermöglicht (30). Abbildung 1 zeigt den genauen Aufbau einer Kapillare abgehend von den Arteriolen und Entleerung in eine Venole.

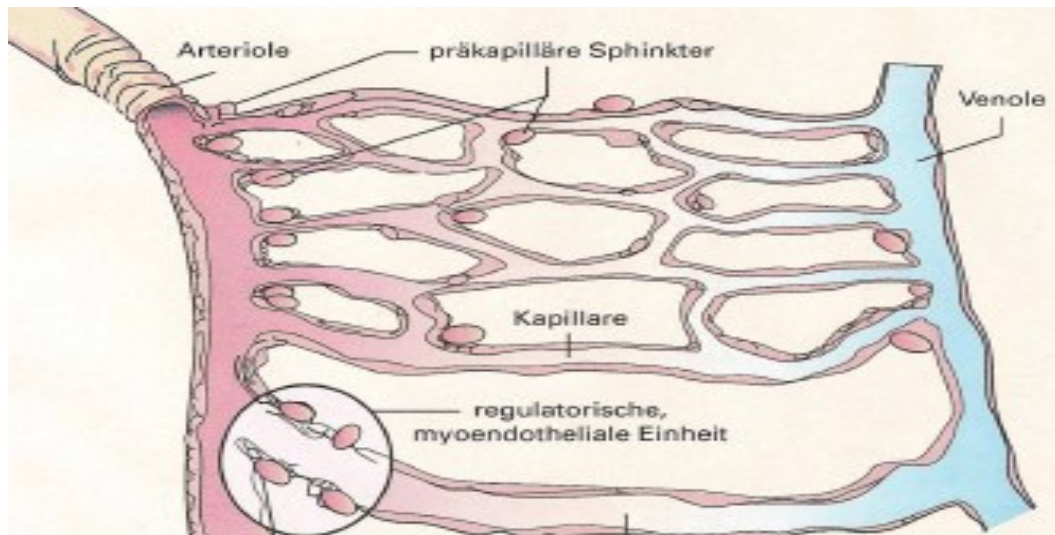


Abbildung 1: Kapillare (30)

Das autonome Nervensystem bewirkt eine vor allem über α -, β - und Vasopressinrezeptoren vermittelte Regulierung des Gefäßwiderstandes an den größeren Arteriolen. An den präkapillären Arteriolen reagiert das Endothel im Rahmen der Autoregulation besonders auf biomechanische Veränderungen wie Scheerstress und Blutdruck sowie auf chemische Signale wie Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid, Laktat, Kalium und Protonen mit einer Vasokonstriktion oder Dilatation. Vasodilatatorische Stimuli aus den Kapillaren und postkapillären Venolen werden zu arteriolen Endothelzellen weitergegeben und bewirken eine Gefäßdilatation und damit eine regionale Steigerung des Blutflusses. Aus Endothelzellen freigesetztes Stickstoffmonoxid, der wichtigste Modulator, führt über die Stickstoffmonoxid-Synthetase zur Vasodilatation. Darüber hinaus bewirkt Adenosintriphosphat aus hypoxischen Erythrozyten ebenso eine Vasodilatation (30), (36).

1.6.4 Pathologie der Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation wird zwar von übergeordneten Regelkreisen, der Makrozirkulation und pathologischen Prozessen beeinflusst, jedoch ist ihre autonome Funktion in der lokalen Gewebepерfusion von großer Bedeutung. Bemerkenswert ist, dass sich Störungen der Mikrozirkulation unabhängig von makrozirkulatorischen Parametern, wie Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und zentralvenöse Sauerstoffsättigung manifestieren können. Ein Rückschluss von makrozirkulatorischen Parametern auf den Zustand der Mikrozirkulation ist deswegen nur bedingt möglich (30), (37).

Eine gestörte Mikrozirkulation führt über die verminderte Gewebepерfusion und Beeinträchtigung des transkapillären Austausches von Nährstoffen, Sauerstoff und Stoffwechselprodukten zum Sauerstoffmangel der Zellen und zur Akkumulation von sauren Stoffwechselprodukten („hidden acidosis“). Dadurch entstehen strukturelle Schädigungen der einzelnen Zellen, des Gewebes (38) und der Organfunktion (39), (40), (41), (42).

Bei akuten Verläufen der Sepsis, einer der schwersten und folgenreichsten Störungen der Mikrozirkulation, kommt es durch eine systemische inflammatorische Reaktion zum Verlust der elektrophysiologischen Kommunikation an der myoendothelialen Einheit, zu einer gesteigerten Gefäßpermeabilität und Dysbalance von vasokonstriktiven und dilatatorischen Mediatoren (40). Proinflammatorische Mediatoren induzieren die NO-Synthese und führen zu Vasodilatation. Da es in den Organen zu einer inhomogenen NO-Synthese kommt, ist eine heterogene, pathologische Blutflussverteilung mit hypo- und hyperperfundierten Kapillaren die Folge. Dies konnte bei erwachsenen Patienten mit der Intravitalmikroskopie in vivo sublingual dargestellt werden. Je früher und länger diese Veränderungen der Mikrozirkulation bei Patienten mit Sepsis auftreten, desto höher ist die Mortalität (43), (44). Darüber hinaus zeigen sich eine ausgeprägte Aktivierung und Dysfunktion von Endothelzellen, glatter Gefäßmuskelzellen, Leukozyten und Erythrozyten sowie Veränderungen der Gerinnung und führen schließlich durch die durch Inflammation hervorgerufene prokoagulatorische Eigenschaft des Endothels zur Mikrothrombenbildung in den Gefäßen und damit zum weiteren Mikrozirkulationsversagen. Das Ausmaß dieses Mikrozirkulationsversagens scheint ein entscheidender prognostischer Faktor zu sein.

Im Schock wird die interzelluläre Signaltransduktion durch Reduzierung von vasoaktiven Substanzen, Aktivierung der Leukozyten (45), Verlust der adrenergen Sensitivität der Arteriolen sowie glatten Muskelzellen vermindert (46), (47), (48). Unter dem Einfluss

proinflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL-1, IF- γ), des plättchenaktivierenden Faktors, Stickstoffmonoxids und einer gesteigerten Arachidonsäuresynthese kommt es über die Herabsetzung der Deformität weißer und roter Blutkörperchen zur gesteigerten Aggregation von Blutbestandteilen sowie zum „Rolling“ und Anlagern der Leukozyten an die Gefäßwand. Eine Blutflussstase, Migration der Leukozyten durch alterierte Gefäßwände ins Gewebe und eine einsetzender Ödembildung mit intravasalem Volumenmangel sind die Folgen (49). Ein daraus entstehender heterogener Blutfluss wird in einigen Gefäßen ebenso wie ein hyperdynamischer Fluss in weiteren Gefäßen (46) und die Bildung von vermehrten Shuntverbindungen (36), (48), (50), (51) sichtbar. Durch die Eröffnung funktioneller Shuntgefäße wird sauerstoffreiches Blut an den Kapillaren vorbeigeleitet. Dies führt zur Gewebhypoxie und der venöse Sauerstoffpartialdruck steigt über den kapillären (pO_2 gap).

Bei chronischen Erkrankungen von Erwachsenen wie Diabetes mellitus, chronischen Ulzera, Bluthochdruck und peripherer arterieller Verschlusskrankheit werden verzögert Schädigungen der Mikrozirkulation durch endotheliale Dysfunktion, verminderte kapilläre Gefäßdichte, sowie Störungen der Gefäßelastizität und der Gefäßgröße gefunden (52). Dadurch steigt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen unabhängig von genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen und späteren Risikofaktoren (53), (54).

Durch die Infektion bei Neugeborenen mit B-Streptokokken, ein häufiger Erreger der neonatalen Sepsis, entsteht durch massive Aktivierung der inflammatorischen Kaskade eine ausgeprägte Störung der Mikrozirkulation. Vor allem in den ersten Lebenstagen scheint der Organismus des Neugeborenen nur unzureichend auf die B-Streptokokken verursachte Inflammation reagieren zu können, was die hohe Mortalität und Morbidität der Streptokokkensepsis erklärt (55). Aber auch leicht verlaufende, nicht hämodynamisch kompromittierende Infektionen können bereits eine Veränderung der Mikrozirkulation verursachen. So findet sich schon bei Reifgeborenen vor Anstieg der laborchemischen Entzündungszeichen eine Verminderung der kapillären Gefäßdichte und eine Veränderung des Blutflusses mit Zunahme von Gefäßen ohne kontinuierlichem Blutfluss (56), (57). Dieses wurde ebenso bei Frühgeborenen mit Sekundärinfektion beobachtet (58). Auch bei Erwachsenen zeigt sich bei Sepsis eine Veränderung der Mikrozirkulation (59).

Ohne infektiöse Ursache für eine Veränderung der Mikrozirkulation wird bei Frühgeborenen mit einem persistierenden Ductus arteriosus eine Reduzierung größerer Gefäße gezeigt. Dies

wird als Versuch des Körpers interpretiert, das für den Gas- und Nährstoffaustausch notwendige Kapillarbett aufrecht zu erhalten und dem verminderten Perfusionsdruck entgegen zu wirken (60).

Insgesamt führen diese Mechanismen zur Unterversorgung des Gewebes durch unzureichenden Stoffaustausch mit Folge der vitalen Bedrohung bei anhaltender Störung dieses empfindlichen Gleichgewichts (9).

1.7 Untersuchung der Mikrozirkulation

Bei Neugeborenen stellt die Haut als Organ mit großem Anteil des Herzzeitvolumens eine zentrale Stelle für Krankheitsprozesse dar. Durch die Bestimmung der kapillären Füllungszeit der Haut gewinnt man einen schnellen Überblick über die Mikrozirkulation, abhängig jedoch von der Subjektivität des Untersuchers, vom Messort und der Beeinflussung durch äußere Faktoren (30) (siehe Abbildung 2).

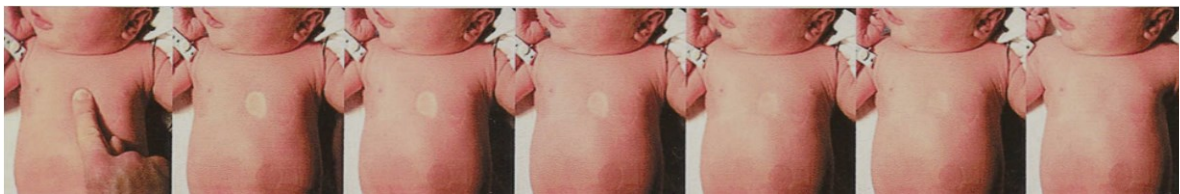


Abbildung 2: Kapilläre Füllung (30)

Die Bestimmung der Laktatkonzentration des Blutes dient als biochemischer Marker für eine gestörte Gewebeoxygenierung und eine anaerobe Stoffwechsellaage. Sie hat darüber hinaus eine prognostische Bedeutung bei kritisch kranken Patienten. Somit gehört die Laktatkonzentration zu den unspezifischen Zeichen einer Gewebehypoxie und kann auf eine gestörte Mikrozirkulation hinweisen (30), (61).

Verschiedene nicht-invasive Methoden ermöglichen die Untersuchung der Mikrozirkulation der unterschiedlichen Organe beim Menschen und tragen durch Sichtbarmachen zu einem besseren Verständnis der mikro-hämodynamischen Mechanismen bei. Die Methoden zur invasiven Darstellung der Mikrozirkulation sind derzeit auf das Tiermodell beschränkt.

- Die Intravitalmikroskopie mit oder ohne Fluoreszenzfarbstoff (siehe Abbildung 3) ermöglicht durch Epiillumination unter Anwendung von Plasmamarker eine direkte Mikrozirkulationsdarstellung (62). Fluoresceinisothiocyanat-Dextran wird bei einer Wellenlänge von 490 nm, Rhodamin 6 G bei einer Wellenlänge von 525 nm angeregt. Die Kennzeichnung des Untersuchungsareals ermöglicht die erneute Messung des exakt gleichen Areals in zeitlichen Abständen (63). Gewebsschäden können sichtbar gemacht werden und die Blutflussgeschwindigkeitsmessung erfolgt in dünnen Gewebsschichten (42), (64). Die Methode ist jedoch nur im Tiermodell verwendbar.

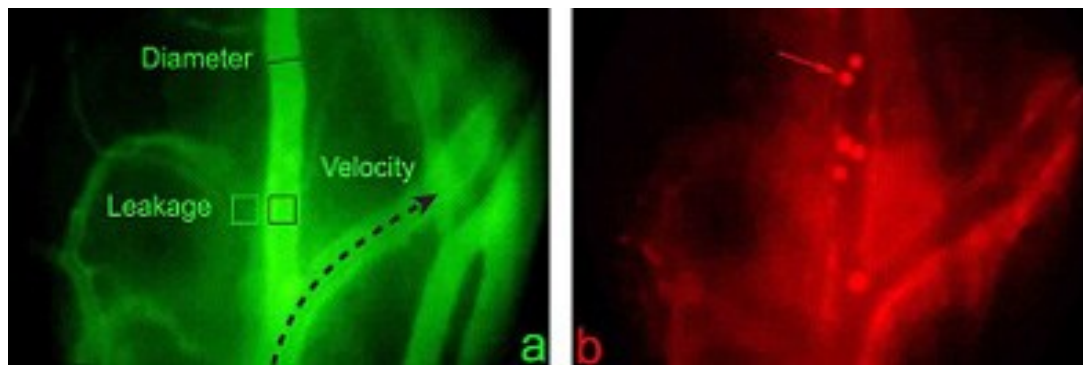


Abbildung 3: Gefäßdarstellung im IVM bei einer Maus
a: mit einer Wellenlänge von 490 nm durch Anregung des FITC-Dextran
b: mit einer Wellenlänge von 525 nm durch Anregung Rhodamin 6G; Darstellung adhärierender Leukozyten (105)

- Bei der Nagelfalzmikroskopie (siehe Abbildung 4) wird die Mikrozirkulation unter dem Finger- und Zehennagel dargestellt. Vor allem die Reduzierung der Gefäße wird im sichtbaren Gefäßbett unter der Oberfläche (64) gemessen. Die Nagelfalzmikroskopie ist für die Beurteilung am wachen Patienten geeignet, aber auf nicht-pigmentierte Haut beschränkt (65), (42), misst sehr punktuell und mit großer interindividueller Variabilität.

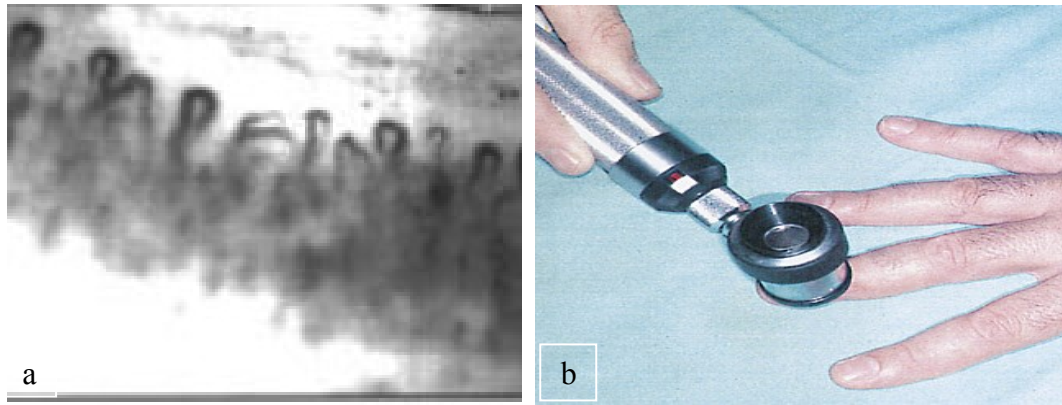


Abbildung 4: a) Nagelfalzmikroskopie eines gesunden 2-jährigen Kindes (107)
b) Anwendung der Nagelfalzmikroskopie bei einem Erwachsenen (106)

- Die Laser-Doppler-Fluxmetrie ermöglicht eine nicht-invasive Untersuchung der Mikrozirkulation. Sie beruht auf monochromatischen Laserstrahlen mit einer Wellenlänge von 632,8 nm unter Einsatz des Dopplereffekts (40). Dadurch werden die Messungen der Durchschnittsgeschwindigkeit und Geschwindigkeitsänderungen der Erythrozyten im tiefen Hautplexus in den großen Gefäßen möglich. Eine Einschränkung erfährt das Verfahren durch die hohe Variabilität der Werte, sodass für exakte Ergebnisse eine große Probenanzahl nötig ist (66), (67). Erschwert wird die Interpretation der Messergebnisse zudem durch das Fehlen von Absolutwerten und entsprechenden Referenzwerten. Anwendung im Rahmen von Studien findet diese Methode bei reaktiver Hyperämie bei Sepsis, tiefen Brandwunden, Rheuma, Arthritis oder chronisch venöser Insuffizienz (40), (68), (69).
- Die venöse Kompressionsplethysmographie beruht auf der Messung der Umfangsänderung einer Extremität nach venöser Stauung und ermöglicht die Untersuchung der mikrovaskulären Gefäßpermeabilität. Diese Methode eignet sich zur Beurteilung der Skelettmuskulatur, ist aber für Säuglinge aufgrund der Sensorgröße nur bedingt geeignet. Die Untersuchung nimmt relativ viel Zeit in Anspruch (30).
- Die Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) ist eine weitere nicht-invasive, kontinuierliche Methode der Mikrozirkulationsdarstellung über Messung der Transmission und Reflexion von Laserlicht nach Anregung von Molekülverbindungen in tiefen Schichten. Werte von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin sowie reduziertem Cytochrome aa3 der Atmungskette bei vermindertem Sauerstoffangebot werden aufgezeigt. Diese Methode wird in der Neonatologie vor allem bei perinataler

Asphyxie und erhöhtem Hirndruck experimentell verwendet (70). Derzeit fehlen aber Kalibrierungsmöglichkeiten und Referenzwerte (41). Darüber hinaus wird es auf Intensivstationen oder während Operationen zur Überwachung der Sauerstoffversorgung, Messung der Gehirnaktivität oder zur Überwachung der Durchblutung von Muskeln angewendet (71), (72), (73).

- Bei der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckmessung weisen sublingual, ösophageal oder gastrointestinale Messungen des intramukosalen CO₂-Partialdruckes indirekt auf den lokalen Perfusionszustand hin. Eine Verwendung in der Neonatologie ist wegen der Invasivität derzeit nicht möglich (30).
- Zunehmend eingesetzte Methoden sind die nicht-invasiven Intravitalmikroskopien mittels „Orthogonal Polarization Spectral Imaging“ (OPS) und die in unserer Studie verwendete Methode der „Sidestream Darkfield Imaging“ (SDF). OPS wird seit 1999 verwendet und zeigt durch Illumination mit linear polarisiertem Licht einer Wellenlänge von 548 nm das Gefäßbett der Mikrozirkulation, den Gefäßdurchmesser, die Geschwindigkeit der Erythrozyten und die funktionelle Gefäßdichte bestehend aus Arteriolen, Venolen und Kapillaren (64), (74), (75), (40), (42). Zusätzlich können ein Kontaktmedium und ein Adhäsionsring bei der Messung verwendet werden, um eine bessere Qualität der Messequenzen zu gewährleisten. Es wird eine gute Bildqualität ermöglicht, die aber durch die geringe Eindringtiefe und die hohe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte beschränkt wird (10). So findet diese Methode bisher ihre Anwendung in Studien bei Brandwunden, Infektionen sowie Tumoren und Frühgeborenen (76), (39), (64), (77), (78), (56).

Der Sidestream Darkfield Imaging Methode der Firma Micro Vision Medical als Weiterentwicklung von OPS liegt ebenfalls die nicht-invasive Intravitalmikroskopie zu Grunde. Das neu entwickelte, tragbare und in der Hand gehaltene Micro Scan Video Mikroskop zeigt eine in-vivo Darstellung der Mikrozirkulation bis in die Tiefe von 2 mm von Schleimhäuten und Organoberflächen. Ohne Anwendung von Kontrastmittel sind die Darstellungen der Gefäßdichte und Gefäßlänge sowie die Blutflussgeschwindigkeit möglich und können quantitativ beurteilt werden (77), (79). Durch diese Methode gelingt die kostengünstige, hochdetaillierte direkte Untersuchung der Mikrozirkulation (56), (60). Ein Einsatz bei Neu- und Frühgeborenen ist bisher nur unter Studienbedingungen möglich. Darüber hinaus sind

die geringe Eindringtiefe, die hohe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte und der hohe zeitliche Aufwand für die Auswertung Gründe, die derzeit noch gegen einen klinischen Routineeinsatz sprechen.

1.8 Auswertung von Mikrozirkulationssequenzen

Um Mikrozirkulationssequenzen, die durch OPS oder SDF erfasst wurden, auszuwerten, stehen derzeit zwei Programme zur Verfügung, mit denen die einzelnen Mikrozirkulationsparameter bestimmt werden können.

1.8.1 Cap-Image

Wie die Abbildung 5 zeigt, kann die Auswertung zum einen über die semiautomatische Software (80) mittels manueller Nachzeichnung der Gefäße offline erfolgen (63). Hierbei werden der Gefäßdurchmesser, die Erythrozytengeschwindigkeit und die funktionelle Gefäßdichte (FVD) bestimmt. Die Gefäße werden zum Teil im bewegten Bild identifiziert und nach Durchmesser und Blutflussqualität bewertet. Ein Wechsel in der Kapillardichte sowie der Anordnung der Kapillaren wird beurteilt. Nachteile der Methode sind, dass die auszuwertenden Bilder aufgrund fehlender Stabilisierungsfunktion sehr ruhig gemessen sein müssen (81) und sehr viel Zeit für die Auswertung nötig ist.

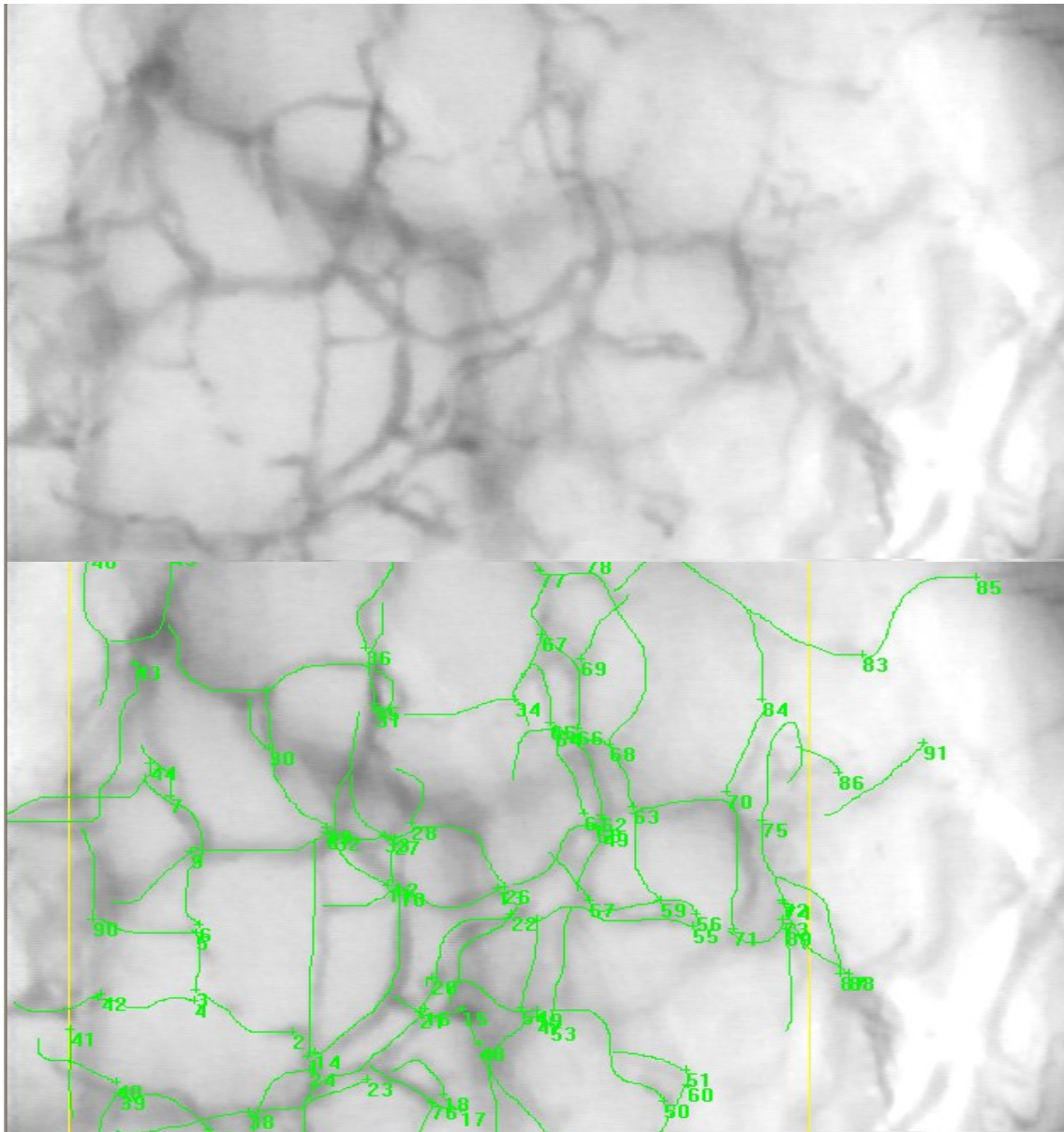


Abbildung 5: FVD - Messung durch CytoscanTM Model E – II (Philadelphia, USA) (31) & Gefäßnachzeichnung mit Cap - Image (56)

1.8.2 Grid-Methode

Bei der „Grid-Methode“ oder dem „DeBacker-Score“ werden Mikrozirkulationssequenzen mittels eines Gitters, das aus 3 horizontalen sowie 3 vertikalen Linien besteht und über den Bildausschnitt gelegt wird, ausgewertet (siehe Abbildung 6). Es werden die Gefäße an den Schnittpunkten mit dem Gitter bestimmt und daraus die funktionelle Gefäßdichte (FVD) berechnet. Darüber hinaus werden die mit dem Gitter kreuzenden Gefäße auf ihre

Blutflussqualität hin überprüft (81) und nach der überwiegend (> 50 %) vorliegenden Blutflussqualität eingeteilt. Diese Methode wird auch beim „Microvascular Flow Index“ (MFI) aufgegriffen (82). Bei dem MFI wird die Blutflussqualität pro Quadrant nach dem vorherrschenden Blutflusscharakter bestimmt. DeBacker teilte dazu den Blutfluss in folgenden Kategorien „kein, intermittierender, stagnierender oder normaler Fluss“ ein (81). Der Vorteil dieser Methode ist die schnelle Durchführbarkeit.

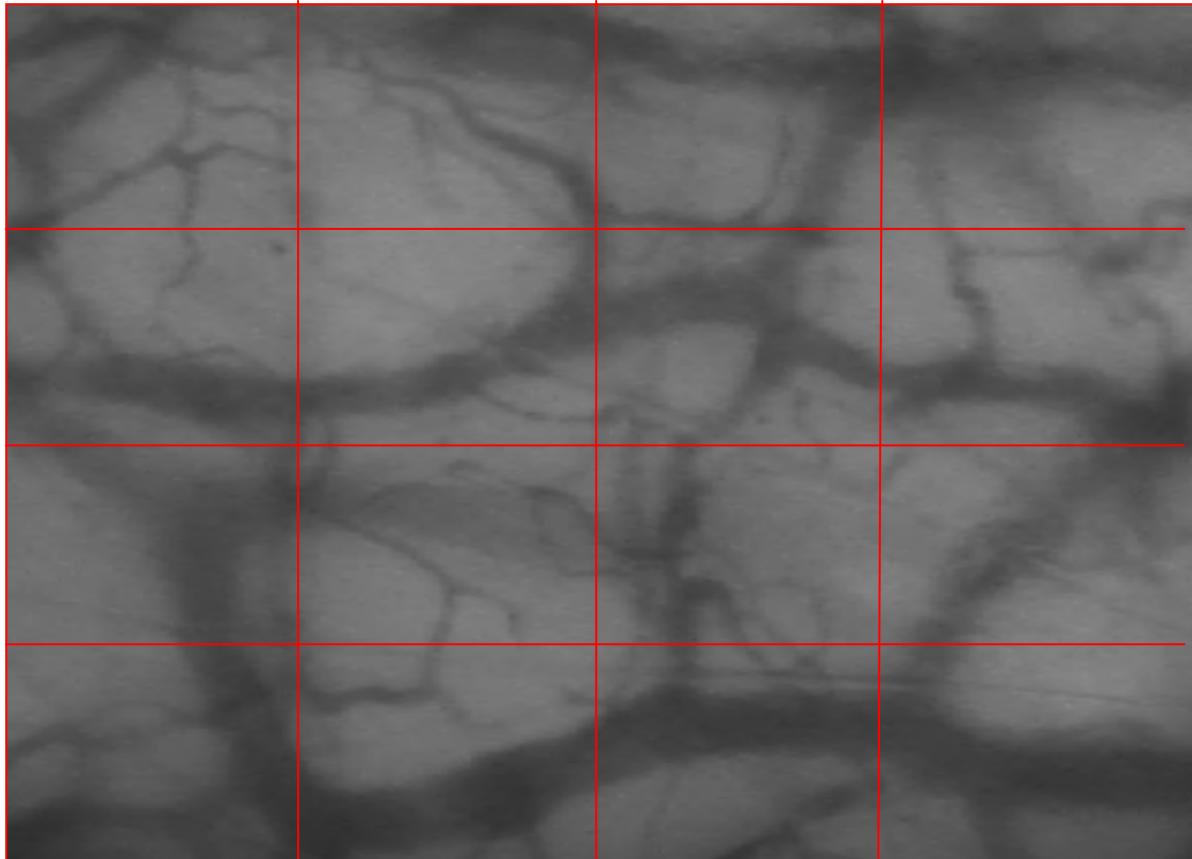


Abbildung 6: Gridauswertung

1.8.3 Micro Vision Analysis Software

Micro Vision Analysis Software ermöglicht nach manueller Korrektur von Artefakten eine automatisierte Auswertung der Mikrozirkulationssequenzen (83). Die Software wertet die Sequenzen automatisch aus und berechnet die Gefäßdichte, den Anteil der Fläche, die durch die Gefäße bedeckt wird, sowie die Länge der Gefäße. Eine manuelle Korrektur durch einen

Auswerter sowie eine Einteilung der Gefäße nach Blutflussqualität mit Erstellung des MFIs erfolgt semiautomatisch (77).

Zum weiteren Verständnis der Mikrozirkulation wird im Folgenden auf die physiologischen und anatomischen Grundlagen eingegangen.

1.9 Haut

Die Haut (lat.: Integumentum commune) besitzt als äußere Begrenzung des Menschen zu seiner Umwelt unterschiedliche Funktionen. Sie reguliert die Temperatur, den Blutdruck und den Wasserhaushalt des Körpers. Darüber hinaus schützt die Haut vor mechanischen Einflüssen und stellt eine Barriere gegen Austrocknen, Hitze, Strahlung, Viren und Bakterien dar. Der Austausch von Wasser und gelösten Stoffen wird ebenso wie die Reizaufnahme über die Haut geregelt. Die Haut besitzt Schmerzrezeptoren, Vater-Pacini-Körperchen für die Druckwahrnehmung, freie Nervenendigungen zur Thermoregulation, Meissner-Körperchen und Merkel-Zellen zur Tastempfindung sowie Ruffini-Körperchen für Dehnungsreize. Darüber hinaus ist die Haut das größte menschliche Immunorgan. Für Neu- und Frühgeborene ist die Haut aufgrund der großen Fläche und des hohen Anteils am Herzzeitvolumen ein empfindliches „Schockorgan“. Neugeborene können das Herzzeitvolumen nur eingeschränkt steigern, so dass das Gefäßsystem der Haut ein wichtiger Regulator zur Umverteilung des Herzzeitvolumens ist. Darüber hinaus ist die Haut für Untersuchungen leicht zugänglich.

1.9.1 Aufbau der Haut

Die Epidermis, die oberste Hautschicht, wird in Abbildung 7 (84) schematisch dargestellt. Sie besteht aus einem mehrschichtigen, verhornten Plattenepithel. Die Blutversorgung erfolgt durch zwei parallel zur Hautoberfläche gelegene Plexus, ein tiefer dermaler und ein oberflächlicher subpapillärer Plexus. Der tiefe dermale Plexus besteht bei Erwachsenen aus kleinen bis mittelgroßen Arterien und Venen und verläuft an der Grenze zur Subkutis. Von ihm zweigen viele zur Oberfläche verlaufende Arteriolen ab. Diese Arteriolen versorgen den subpapillären Plexus durch Papillarschlingen von 0,2 bis 0,4 mm Länge (65), (28), (85), (86).

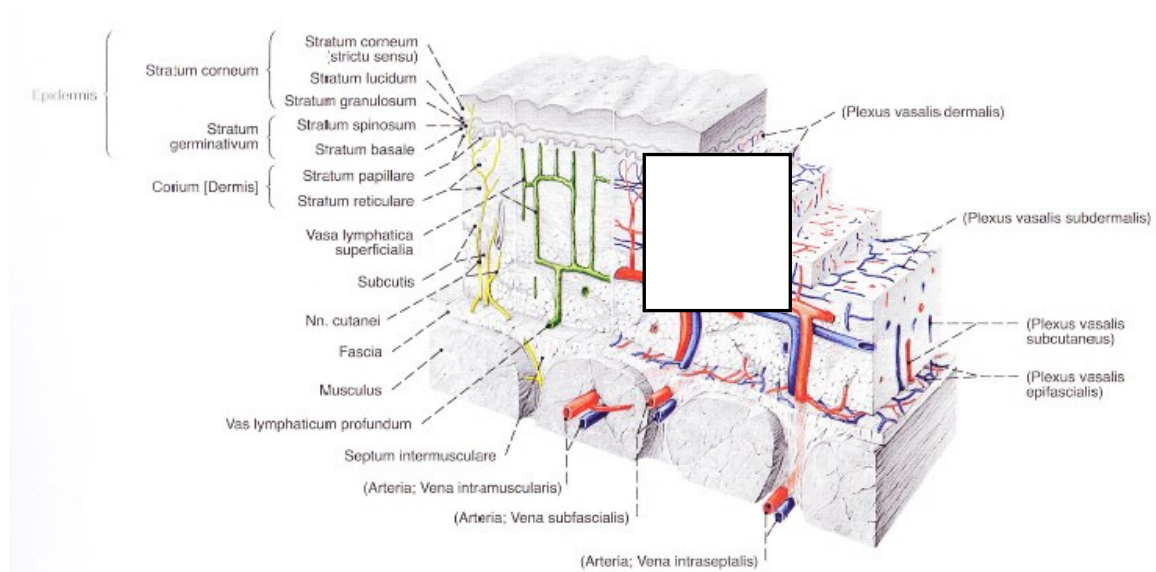


Abbildung 7: Schema der Epidermis, Dermis und Subkutis mit Gefäßplexus, 10-fache Vergrößerung (84). Der durch die SDF-Technik erfasste Bereich ist markiert dargestellt.

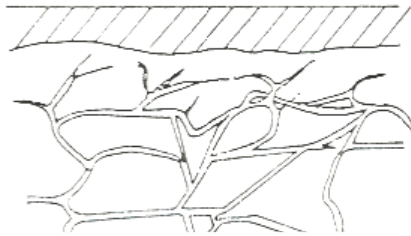
Im unteren Drittel der Dermis, die vor allem aus Kollagen und elastischen Fasern besteht, zeigen sich Drüsen, Nervenenden, Follikel und die meisten Arteriolen sowie Venolen, deren Querschnitt fast eine zirkuläre Struktur annimmt (87).

Die Dicke der Haut ist von der Lokalisation, dem Alter und dem Geschlecht abhängig. Die Hautoberfläche unterliegt bei Neugeborenen mit durchschnittlich 1266 cm² bei Geburt und 2129 cm² nach zwei Wochen einem enormen Wachstum. Danach verlangsamt sich dieses Wachstum wieder. Im Alter von sechs Monaten zeigt sich eine Hautoberfläche von circa 2961 cm² (65).

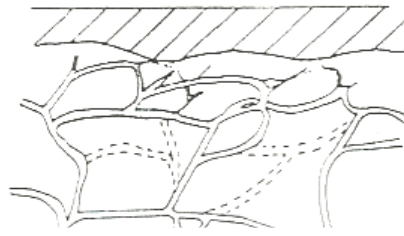
1.9.2 Entstehung der Hautdurchblutung

Die ersten primitiven Hautgefäße werden in der embryonalen Haut beobachtet. Im zweiten intrauterinen Monat wird die Haut durch Diffusion versorgt (86) und im fünften Monat beginnt die Differenzierung zwischen Arteriolen, Venolen und Kapillaren. Bei Geburt ist in einer circa 1,8 mm dicken Haut ein ungeordneter Gefäßplexus ohne Gefäßschleifen mit horizontalem, vertikalem und diagonalem Gefäßverlauf vorhanden (siehe Teilabbildung 1 der Abbildung 8), der sich über papilläre Gefäßknospen und Kapillarloops bis zum vierten Lebensmonat in einen geordneten subpapillaren und papillaren Plexus, der parallel zur Oberfläche verläuft, entwickelt (siehe Abbildung 8) (65), (18). Darüber hinaus wird der

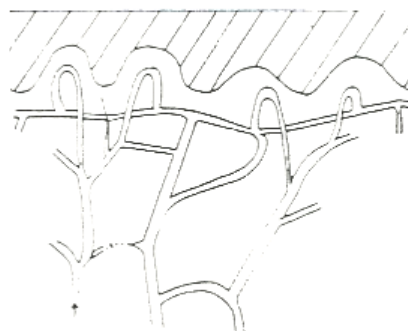
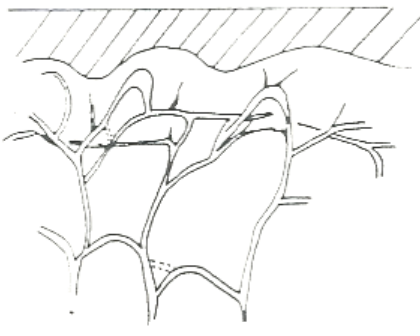
Plexus oberflächlicher und reduziert sich später bei Erwachsenen auf circa 40 bis 117 oberflächliche, vollständig ausgeprägte Kapillarloops pro mm².



Keine Kapillarloops; Blutversorgung der Haut bei Geburt



Gefäßknospenbildung und Entstehung des subpapillaren Plexus; Geburt bis zum 3. Monat



Kapillarloop; 3. Monat

Abbildung 8: Entwicklung der Hautperfusion (65)

Ein Wachstumsreiz für die Blutgefäße wird intrauterin durch den erhöhten Hämatokrit, verminderten Sauerstoffpartialdruck sowie Blutdruck geliefert.

An der Ohrmuschel von Reifgeborenen sind die Kapillaren postnatal sehr oberflächlich unter einer sehr dünnen, fettlosen Epidermis zu finden. Hier liegt, zusammen mit dem Hals und Gesichtsbereich, die höchste Kapillardichte des gesamten Körpers vor (85). In der Axilla sind

die Papillarschlingen vermehrt parallel angeordnet, werden aber zum Teil durch Fettpolster und starke Hautfalten in die Tiefe verdrängt.

1.10 Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit

Um Untersuchungsbefunde als normal oder abweichend von der Norm beurteilen zu können, muss zunächst die Streubreite von Untersuchungsergebnissen bei Gesunden ermittelt werden. Dies soll in unserer Studie auf die gemessenen Werte der Mikrozirkulation der gesunden Reifgeborenen angewendet werden, um Referenzwerte für weitere Studien zu erhalten. Im Rahmen dieser Arbeit sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- 1. Verändern sich die mikrozirkulatorischen Parameter gesunder Reifgeborener in den ersten Lebenstagen?**
- 2. Beeinflusst der Geburtsmodus die Mikrozirkulation?**
- 3. Beeinflusst das Geschlecht die Mikrozirkulation?**
- 4. Ist die Erhebung der mikrozirkulatorischen Parameter durch das Gerät „Micro Vision“ unabhängig vom Untersucher?**
- 5. Ist die vollautomatische Auswertung durch die Software MAS vergleichbar zur Auswertung durch einen manuellen Nachkorrektor?**

Folgende mikrozirkulatorische Parameter werden dazu in dieser Studie bestimmt:

- funktionelle Gefäßdichte
- Anteil der Gesamtfläche, die mit Gefäßen bedeckt ist
- Anteil der Gesamtlänge des Gefäßnetzes
- Microvascular Flow Index

2. Material und Methodik

2.1 Studie

Die Studie wurde im Perinatalzentrum Innenstadt der Universität München durchgeführt. Sie wurde von April 2006 bis Mai 2008 durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München zugelassen. Die Einhaltung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki mit ihrer Novellierung von Somerset West, 1996, wurde gewährleistet.

2.1.1 Studiendesign

Um den im vorigen Kapitel beschriebenen Fragestellungen nachzugehen, wurde eine klinisch-experimentelle nicht-invasive Beobachtungsstudie durchgeführt. Sie erfolgte prospektiv und kontrolliert ohne Risiko oder Belastung für die teilnehmenden Neugeborenen. Da bei der Studie keine Behandlung durchgeführt wurde, entfällt eine Randomisierung mit einer Kontrollgruppe. Durch die Teilnahme an der Studie wurde die Betreuung der Patienten in der Klinik nicht verändert. Alle Patienten wurden während des gesamten Klinikaufenthaltes ihrem persönlichen Bedarf entsprechend medizinisch versorgt. Die mikrozirkulatorischen Parameter wurden zu definierten Zeitpunkten beim gleichen Patientenkollektiv erfasst.

2.1.2 Patientenkollektiv

Die Studiengruppe umfasste gesunde Reifgeborene aus dem Perinatalzentrum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland.

Von April 2006 bis Mai 2008 wurden gesunde Neugeborene entsprechend den Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4 und 5) nach Erhalt der elterlichen Einverständniserklärung für die Studie rekrutiert. Alle Neugeborenen wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt in die Studie eingeschlossen.

Einschlusskriterien	Neugeborene mit einem Gestationsalter von 37 + 0 bis 41 + 6 Schwangerschaftswochen
	Klinisch, anamnestisch oder laborchemisch kein Hinweis auf Infektion (CRP < 1,0 mg/dl)
	Problemlose respiratorische Anpassung
	Unauffälliger Schwangerschaftsverlauf
	Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern

Tabelle 4: Einschlusskriterien

Ausschlusskriterien	Geburt vor der 37 + 0 oder nach der 41 + 6 Schwangerschaftswochen
	Anamnestischer, klinischer oder laborchemischer Hinweis auf Neugeboreneninfektion
	Respiratorische Anpassungsstörung
	Phototherapie bei Hyperbilirubinämie
	Laborchemisch nachgewiesene Anämie oder Polyglobulie (Schleuderhämatokrit > 65 %)
	Geburtsgewicht > 97. oder < 3. Perzentile
	Angeborene Fehlbildungen
	Chromosomale Aberration

Tabelle 5: Ausschlusskriterien

Die in die Studie eingeschlossenen Neugeborenen wurden wie alle anderen Neugeborenen der Station täglich mehrmals von Kinderkrankenschwestern versorgt. Alle auffälligen Neugeborenen wurden zudem von einem Pädiater untersucht. Zeigten sich bei den Studienkindern im Verlauf Ausschlusskriterien, so erfolgte der Studienausschluss.

In melaninreicher Haut von farbigen Neugeborenen ist die Lichtabsorption gestört, so dass Kinder von afrikanischen Eltern prinzipiell nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

2.1.3 Einverständniserklärung und Aufklärung

Allen Eltern wurde eine ausführliche, schriftliche Studieninformation (siehe Anhang) ausgehändigt und sie wurden über die bevorstehenden Messungen mit genauem Ablauf durch den Studienarzt aufgeklärt. Die Elterninformationsbroschüre und Einverständniserklärung wurden durch die Ethikkommission genehmigt. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig.

Die Eltern konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteil für das Kind die Teilnahme beenden.

2.1.4 Datenschutz

Die Daten unterliegen der Schweigepflicht. Die Daten wurden zur Auswertung anonymisiert und verbleiben wie die medizinischen Dokumente in der Klinik.

2.2 Methode

2.2.1 Sidestream Darkfield Imaging

Zur Untersuchung der Mikrozirkulation wurde das „Micro Scan Video Microscope“ (SDF-Imaging) der Firma Micro Vision Medical (Amsterdam/Niederlande), ein transportables Lichtmikroskop, verwendet (siehe Abbildung 9). SDF ermöglicht die Darstellung der Mikrozirkulation in Echtzeit.

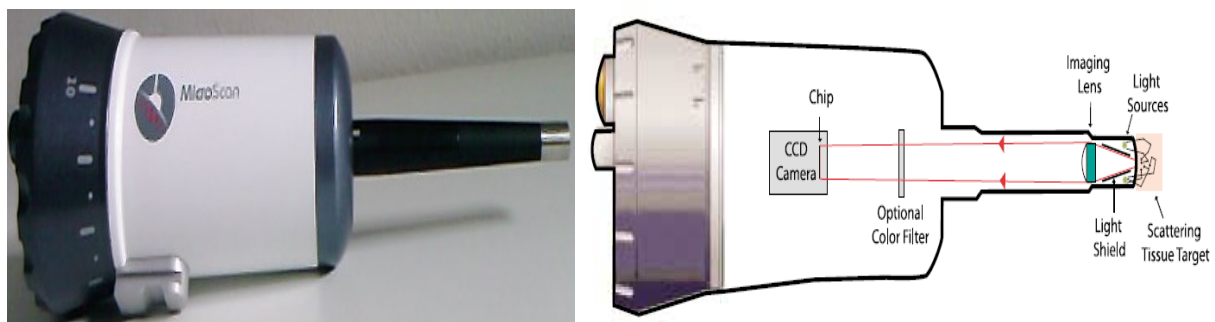


Abbildung 9: „Micro Scan Video Microscope“ (97)

Im vorderen Element des Mikroskops (siehe Abbildung 10) befinden sich Leuchtdioden, die Licht mit einer Wellenlänge von 530 nm ringförmig aussenden. Bei dieser Wellenlänge zeigt sich die Mikrozirkulation durch Absorption des Lichtes durch das Hämoglobin in den Erythrozyten und Streuung an den übrigen Strukturen (88). Das gestreute Licht wird durch den Zentralstrahl des Mikroskops über eine fünffache Vergrößerung einer kleinen Videokamera zugeführt. Die mit Erythrozyten gefüllten Gefäße werden dunkel abgebildet (48), das umgebende Gewebe in unterschiedlichen Graustufen. Um die Bildqualität zu verbessern, senden die LEDs gepulstes Licht aus, das synchron zur Einzelbilddarstellung einen Stroboscopeffekt ermöglicht. Dieses Verfahren verhindert durch die präzise kurze

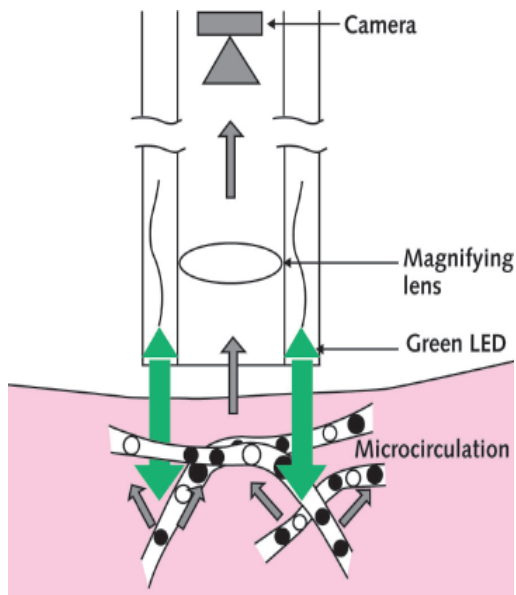


Abbildung 10: Sidestream Darkfield Imaging (48)

Intervallbelichtung ein Verwischen vor allem bewegter Strukturen. Die Sequenzen sind von hoher Qualität, Schärfe und Kontrast (77). Zur Videoaufnahme wurde an das SDF-Mikroskop ein ADVC-110 Konverter Typ 2215 der Firma Canopus (Kobe/Japan) und ein Notebook der Firma Fujitsu Siemens (1,66 GHz, 1,99 GB Ram, Microsoft Windows Professional XP) (Frankfurt/Deutschland) angeschlossen. Eine Batterieeinheit ermöglichte einen ortsunabhängigen Einsatz. Diesen Aufbau zeigt Abbildung 11. Für die direkte Speicherung und spätere offline Auswertung

der Daten wurde eine externe Festplatte verwendet. Um eine möglichst bewegungs- und druckfreie Messung zu erreichen, wurde eine spezielle Halterung der Kamera an einen Tisch gebaut, die den beiliegenden Handgriff ersetzte.

Als Software wurde „Micro Vision Medical Analysis Software“ (Amsterdam/Niederlande) benutzt. Die analog erzeugten Bilder in PAL wurden durch den Videokonverter in ein digitales Signal in NTSC umgewandelt. Dabei wurden die Daten auf ein Zehntel komprimiert

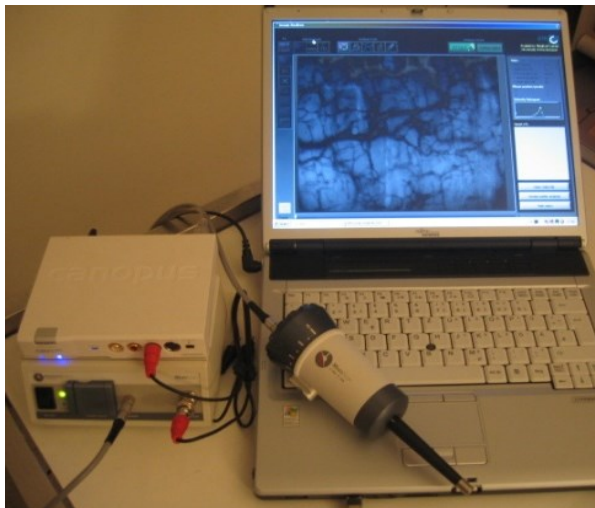


Abbildung 11: Messapparatur – Aufbau (96)

und als DVD-Sequenzen separat gespeichert. Die Sequenzen waren für die Auswertung in Echtzeit abspielbar. Die Kalibrierung und Programmeinstellung erfolgte durch die Abgleichung der Eigenmessung mit der Kalibriereinheit. Ebenso wurde über diese „Micro Scan Kalibriereinheit“ die Fokussierung, Bildschärfe und Sensitivität der Kamera eingestellt.

2.2.2 Studiendurchführung

Die Messungen erfolgten im Rahmen des Stationsalltags möglichst vor Untersuchungen wie zum Beispiel dem Hörtest, der Hüftsonographie oder während eines Aufenthalts im Kinderzimmer aufgrund pflegerischer Maßnahmen.

Die erste Messung erfolgte (siehe Abbildung 12) bei allen Reifgeborenen am ersten Lebenstag. Alle in die Studie eingeschlossenen Neugeborenen wurden einmal täglich vom ersten bis dritten Lebenstag untersucht. Bei Neugeborenen, die per Sectio caesarea geboren wurden, erfolgte zusätzlich die Messung am vierten und fünften Lebenstag. Dies war möglich, da Mütter nach einer Sectio in der Regel bis zum fünften Lebenstag stationär überwacht werden, nach einer Spontangeburt ist der geplante Entlassungstag aus der Geburtsklinik der dritte Lebenstag. Zwischen den Messungen bestand ein Abstand von circa 24 Stunden. Pro Tag wurden mindestens 5 Sequenzen gemessen. Der zeitliche Aufwand umfasste für einen Messdurchlauf pro Neugeborenes und Tag circa 15 bis 20 Minuten inklusive Vor- und Nachbereitung.

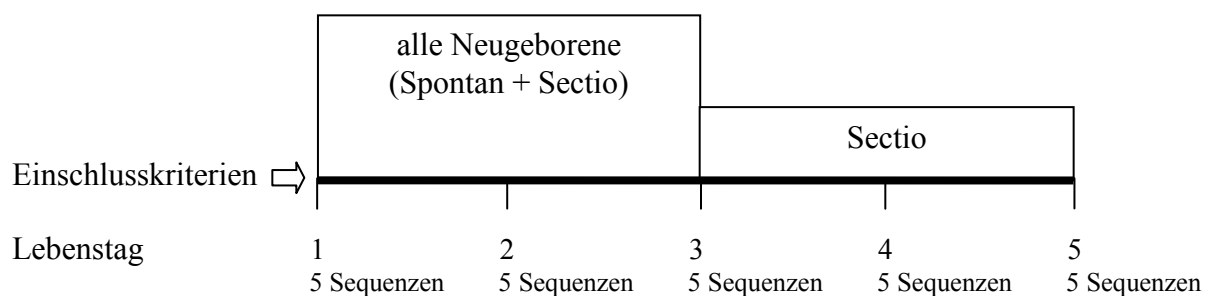


Abbildung 12: Zeitablauf der Messungen

Die Messung der Mikrozirkulation erfolgte an der Ohrmuschel. Den Neugeborenen wurde das Objektiv des Mikroskops an das rechte Ohr, wie in Abbildung 13, an die Innenseite der Ohrhelix angelegt. Die rechte Seite wurde für die Messungen gewählt, um den möglichen Einfluss eines persistierenden Ductus arteriosus auszuschließen.

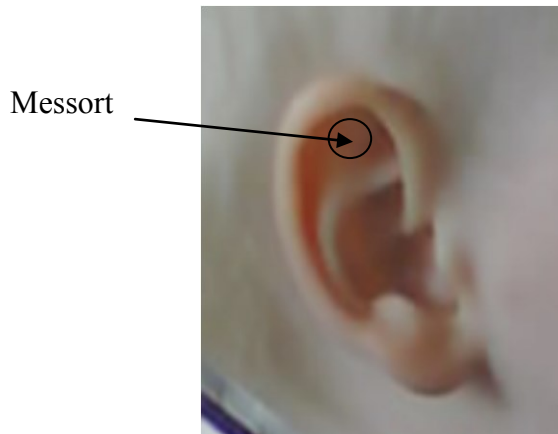


Abbildung 13: Ohr rechts

Die Neugeborenen wurden möglichst im schlafenden Zustand gemessen, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Darüber hinaus wurde darauf geachtet, dass sie unter der Wärmelampe gemessen wurden, um eine möglichst ähnliche Umgebungstemperatur zu haben. Vor und nach jeder Untersuchung wurde das Messgerät desinfiziert. Darüber hinaus diente eine „Micro Scan Schutzkappe“ (77) als sterile Barriere zwischen zu untersuchendem Gewebe und Objektiv.

Nach Eingabe des Patientencodes erfolgte die Messung. Ein Tropfen steriles Wasser wurde auf die Messstelle getropft, so dass ein optimaler Hautkontakt hergestellt werden konnte. Um qualitativ hochwertige Sequenzen zu erhalten, wurde bei der Messung darauf geachtet, Artefakte zu vermeiden. Besonders Haare oder Luftblasen zwischen Kamera und Hautoberfläche können zu falsch erkannten Gefäßen durch das Auswertungsprogramm führen. Zu hoher Druck durch das Objektiv auf die Haut führt zur Kompression der Gefäße, Veränderung der Gefäßanzahl im Messbereich sowie Verlangsamung des Erythrozytenflusses. Nachdem eine gute und scharfe Bilddarstellung erreicht wurde, erfolgte die Aufzeichnung der ersten Sequenz. Die weiteren Sequenzen wurden in der Nähe, nicht aber an identischer Stelle, nach dem gleichen Ablauf aufgezeichnet. Jede Sequenz war mindestens 15 Sekunden lang.

2.2.3 Messung durch zwei Untersucher

Zur Überprüfung der Abhängigkeit des Messverfahrens vom Untersucher erfolgte bei zehn Prozent der in die Studie eingeschlossenen Neugeborenen die Untersuchung durch zwei Untersucher direkt nacheinander. Hierbei fand ein Wechsel der Untersucher nach jeweils

einer Sequenzaufzeichnung statt (siehe Abbildung 14). Es wurden pro Tag vom Erstuntersucher und Zweituntersucher je 5 Sequenzen pro Messort erhoben.

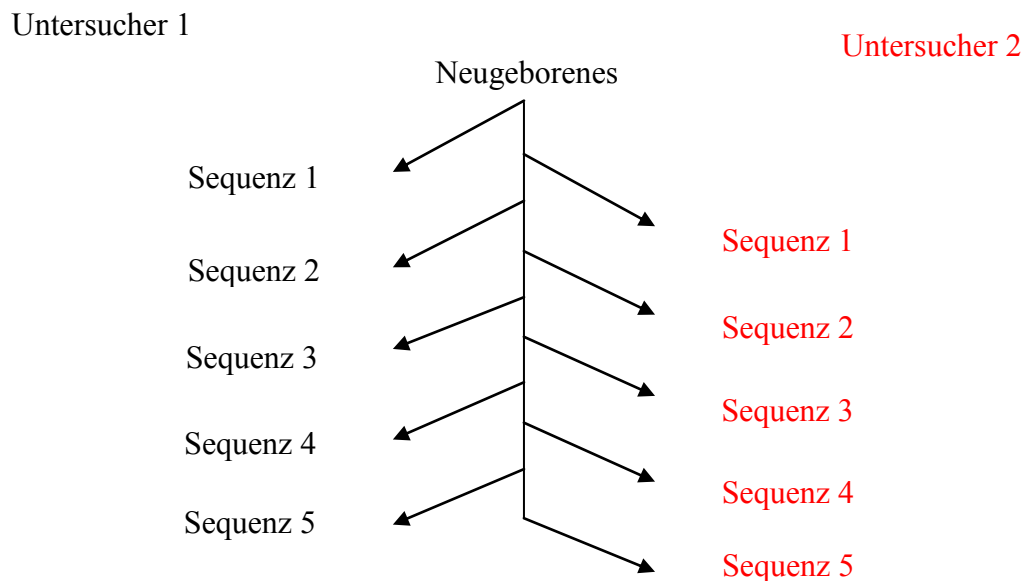


Abbildung 14: Messung durch zwei Untersucher

2.3 Erhebung klinischer Daten

Von jedem Studienteilnehmer und dessen Mutter wurden folgende Informationen erhoben: Das Datenblatt der Neugeborenen enthielt die Patienten- und Geburtennummer, das Geburtsdatum, das Gestationsalter, den Geburtsmodus und bestehende Risiken. Die Körpermaße des Neugeborenen, wie aktuelles Körpergewicht, Kopfumfang und Körperlänge wurden ebenso wie der Nabelschnur-pH-Wert, Base Excess und die APGAR-Werte vermerkt. Die Messung des Blutdrucks, der Sauerstoffsättigung sowie der Herzfrequenz erfolgte täglich im Anschluss an die Mikrozirkulationsmessung, die der Körperkerntemperatur mindestens einmal pro Tag durch die Kinderkrankenschwestern. Von den Müttern der untersuchten Kinder wurden die klinischen Daten der Schwangerschaft dokumentiert.

2.4 Auswertung

Zur Auswertung der Mikrozirkulationssequenzen (siehe Abbildung 15) wurde die „Micro Vision Analysis Software“ Version 1.0 ® (MAS) (Amsterdam/Niederlande) verwendet. Vor der Auswertung erfolgte die Verblindung, indem jeder Sequenz eine Zufallsnummer zugeteilt wurde.

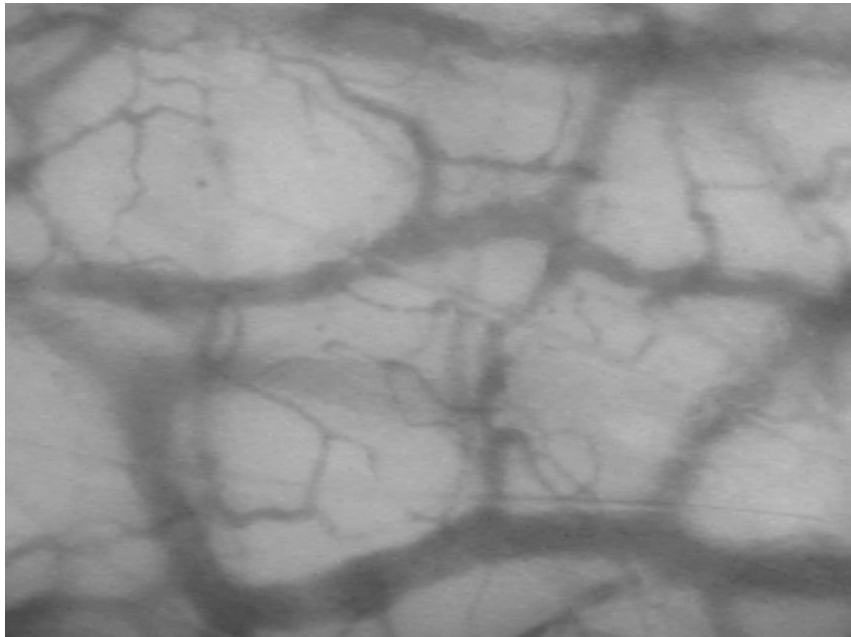


Abbildung 15: Videosequenz zur Auswertung

Von den fünf pro Messtag erhobenen Sequenzen wurden je drei Sequenzen nach Bildqualität ausgewählt (siehe Abbildung 16). Diese Sequenzen sollten möglichst frei von Bewegungs- und Bildartefakten sein.

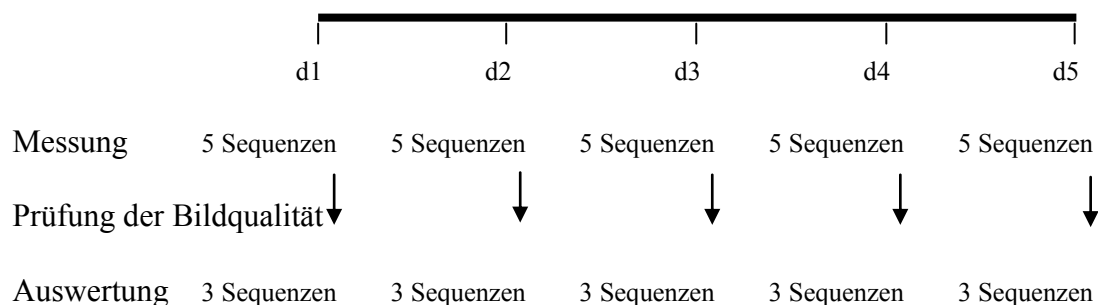


Abbildung 16: Auswahl der Sequenzen für die Auswertung

Über die Software wurden der Kontrast und die Helligkeit des Eingabebildes optimiert und der genaue Auswertabschnitt der Sequenz festgelegt. Es erfolgte die Korrektur der Artefakte, wie zum Beispiel das Löschen von Haaren oder fälschlicherweise als Gefäß erkannte Strukturen, Nachzeichnen von nicht erfassten Gefäßen beziehungsweise Verbinden zusammengehörender Gefäße (siehe Abbildung 17). Das Programm analysierte und quantifizierte anschließend die Länge des Gefäßnetzes, den Anteil der Fläche, der durch Gefäße bedeckt war, aufgliedert nach dem Durchmesser der Gefäße sowie die funktionelle Gefäßdichte insgesamt pro Sequenz. Nach Beendigung der Messung wurden die Daten durch

das Programm automatisch im sogenannten „microcirculatory report“ dargestellt (siehe Abbildung 18).

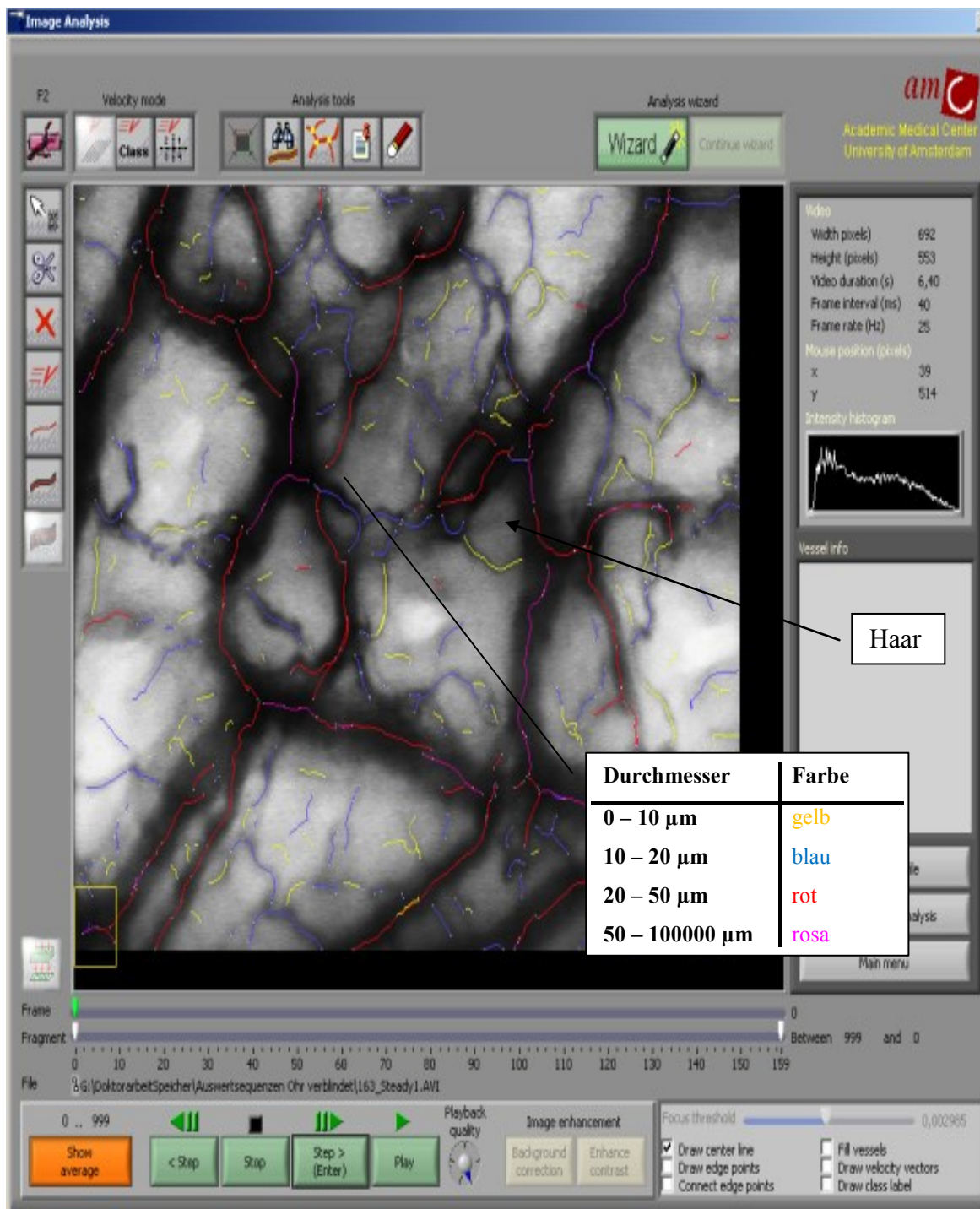


Abbildung 17: Auswertung einer Sequenz

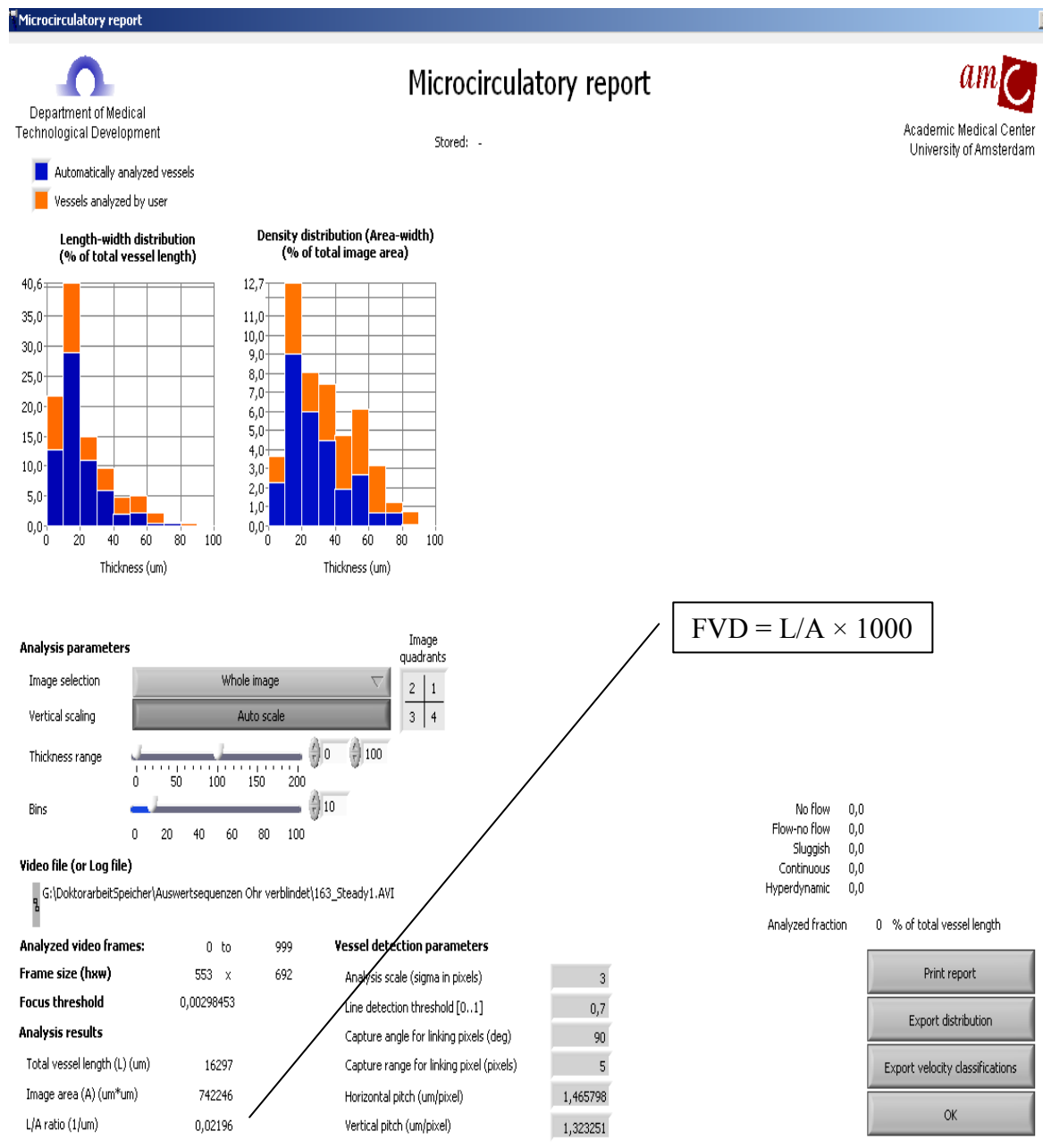


Abbildung 18: Auswertreport einer Sequenz

In dieser Studie wurden folgende Parameter zur Beurteilung der Mikrozirkulation gemessen:

- Funktionelle Gefäßdichte $FVD = L/A \times 1000$ in mm/mm^2 entspricht der Gesamtlänge aller Gefäße pro Fläche des beobachteten Bildausschnitts.
(L = Länge; A = Fläche)

- Gefäßdurchmesser in μm . Die Gefäßdurchmesser wurden in folgende Untergruppen (siehe Tabelle 6) eingeteilt.

Kategorie	Gefäßdurchmesser
Small	0 – 10
Medium	10 – 20
Large	20 – 50
Extra Large	> 50

Tabelle 6: Gefäßdurchmessereinteilung

- Gefäßlänge in %. Der prozentuale Anteil der jeweiligen Gefäßdurchmesserkategorie an der Gesamtlänge des Gefäßnetzes.
- Gefäßfläche in %. Der prozentuale Anteil der jeweiligen Gefäßdurchmesserkategorie an der Gesamtfläche, die mit Gefäßen bedeckt ist.
- Blutflussqualität für die Ermittlung eines „Microvascular Flow Index“ (MFI).

$MFI_{S/M/L/XL} = (\text{Quadrant 1} + \text{Quadrant 2} + \text{Quadrant 3} + \text{Quadrant 4}) / 4$ zur Bestimmung der vorherrschenden Blutflussqualität.

Die Auswertung des MFIs sowie der Report durch die “Micro Vision Analysis Software” werden in Abbildung 19 und 20 gezeigt. Zunächst teilte das Auswertprogramm die Bildsequenz in 4 gleiche Quadranten ein. In diesen Quadranten bestimmte der Auswerter die Blutflussqualität für die Gefäßdurchmesserkategorien. Dafür wurde jeweils die vorherrschende Blutflussqualität ermittelt und gemäß eines Punktescores (siehe Tabelle 7) quantifiziert. Der MFI ermittelte sich aus der Summe der Punktzahlen aller Quadranten pro Gefäßdurchmesser, geteilt durch die Anzahl der Quadranten. Gefäße, deren Blutflussqualität in dieser Sequenz nicht beurteilbar war, wurden als „unclassified“ eingestuft und bei der Erstellung des MFI nicht berücksichtigt.

Blutflussqualität	Definition	Punktescore
unclassified	nicht bestimmbar	-
no flow	kein Blutfluss	0
no flow - flow	Blutfluss, der gelegentlich stoppt, dann wieder kontinuierlich fließt	1
sluggish	zäh fließend	2
continuous	kontinuierlicher Fluss	3
hyperdynamic	extrem schneller Fluss	4

Tabelle 7: Blutflussqualität

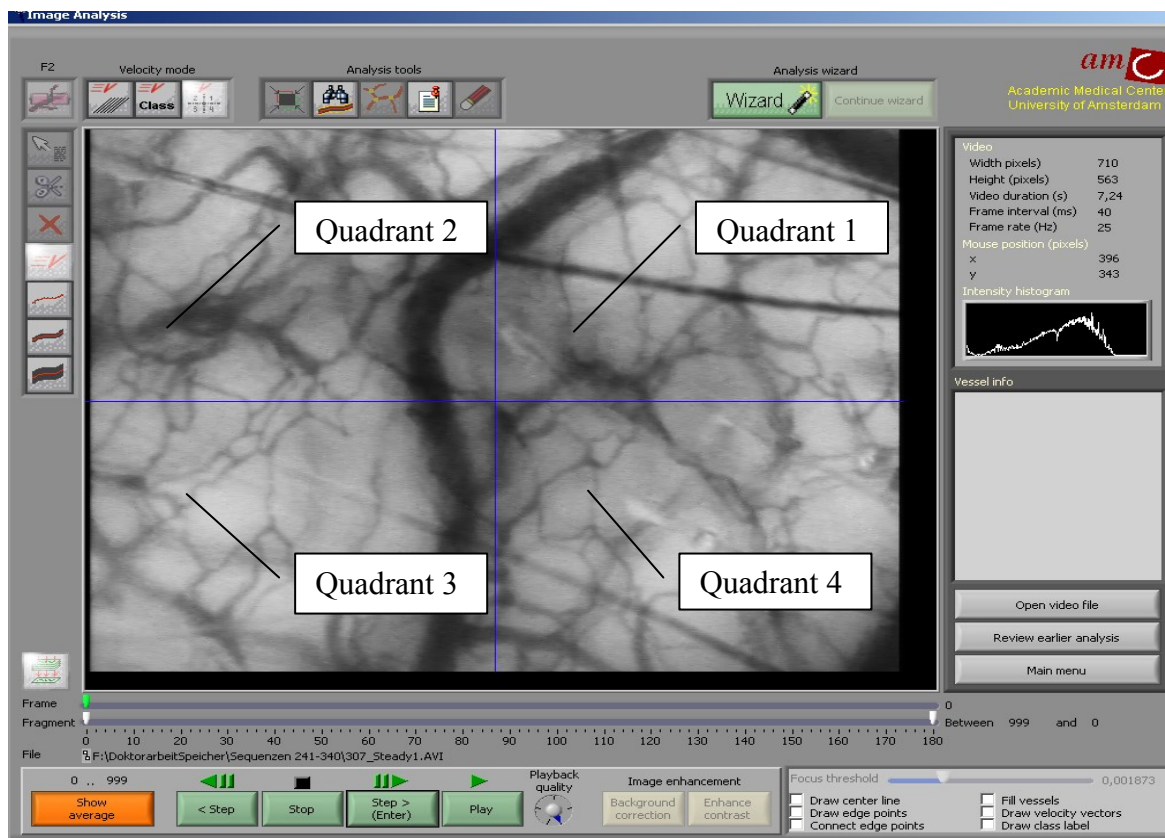


Abbildung 19: MFI-Analyse in 4 Quadranten

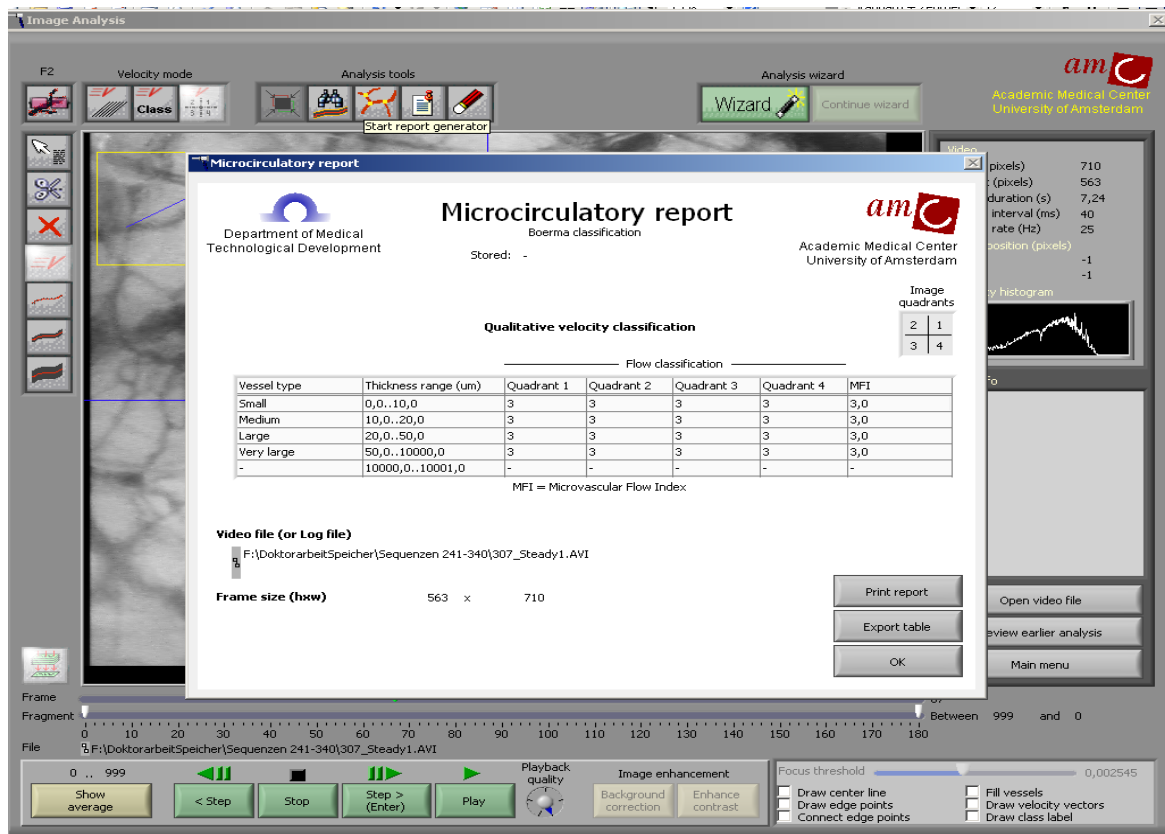


Abbildung 20: MFI-Report Beispiel für „continuous Flow“

2.5 Überprüfung der Auswertsoftware gegenüber manueller Nachkorrektur

Weitere Sequenzen wurden durch das Programm MAS[®] ohne manuelle Nachkorrektur zur untersucherunabhängigen Analyse ermittelt und ausgewertet (siehe Abbildung 21).

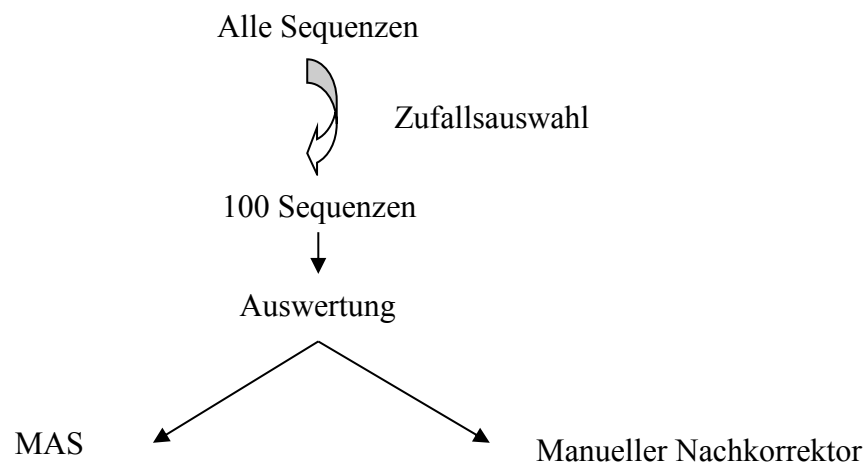


Abbildung 21: Auswertabhängigkeit: Software im Vergleich zur manuellen Nachkorrektur

2.6 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden SigmaPlot ® Version 12 und Excel ® verwendet. Pro Messzeitpunkt wurden je drei Videosequenzen ausgewertet.

Es wurden folgende statistische Tests verwendet:

- Friedman-Test: nicht-parametrischer Test zur Untersuchung von mehr als zwei gepaarten Gruppen auf Gleichheit.
- Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest: statistischer Test zur Beurteilung der Normalverteilung der Studienpopulation.
- Kruskal-Wallis-Test: nicht-parametrischer Test im Rahmen einer Varianzanalyse zur Überprüfung von mehr als zwei unabhängigen Stichproben.
- Shapiro-Wilk-Test: statistischer Test zur Beurteilung der Normalverteilung der Studienpopulation.
- Mann-Whitney-U-Test: nicht parametrischer Test zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier unabhängiger Gruppen.
- Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: nicht parametrischer Test zur Überprüfung zweier verbundener Stichproben.

Eine Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen. Bei multipler Testdurchführung wurde eine Bonferroni-Korrektur angewendet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 49 Neugeborene, welche die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, in die Studie eingeschlossen. Es waren 29 weibliche und 20 männliche Neugeborene, darunter keine Mehrlinge.

3.1.1 Gestationsalter

Das Gestationsalter war unter Berücksichtigung der letzten Periode der Mutter bestimmt worden und reichte von 37 + 2 bis 41 + 6 Schwangerschaftswochen + Tage.

3.1.2 Geburtsmodus

Abbildung 22 zeigt den Geburtsmodus aller Neugeborenen, die an der Studie teilnahmen. Insgesamt wurden 35 Neugeborene vaginal geboren, vier davon per Vakuumextraktion, und 31 Neugeborene ohne Hilfsmittel. 14 Neugeborene wurden per primären Sectio caesarea entbunden. Als Gründe dafür wurden sechs Mal eine Lagenanomalie der Beckenendlage und drei Mal der Wunsch der Mutter genannt. Weitere Ursachen waren Zustand nach Sectio caesarea oder eine Schwangerschaftscholestase.

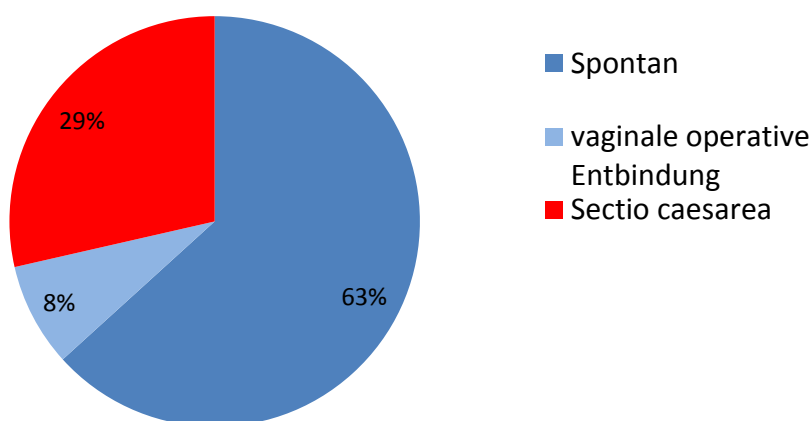


Abbildung 22: Geburtsmodus der 49 Neugeborenen, die in die Studie eingeschlossen wurden

3.1.3 Körpermaße

Von allen 49 Neugeborenen wurden die Körpermaße am Geburtstag ermittelt. In Tabelle 8 sind das mittlere Geburtsgewicht, Körperlänge, Kopfumfang sowie die Perzentileinteilung aufgeführt.

Körpermaße	Geburtsgewicht in g	Perzentile des Geburtsgewichts in %	Körperlänge in cm	Kopfumfang in cm
$\bar{x} \pm \sigma$	3380 ± 370	49 ± 26	52 ± 3	35 ± 1
min	2670	5	47	32
max	4290	95	62	37

Tabelle 8: Körpermaße

Die Mittelwerte der einzelnen Tage sind in Tabelle 9 beschrieben. Wie erwartet zeigt sich die physiologische Gewichtsabnahme der Neugeborenen in den ersten Lebenstagen.

Körpergewicht in g	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
\bar{x}	3380	3219	3160	3023	3062

Tabelle 9: Körpergewicht aller Neugeborenen am entsprechenden Lebenstag

3.1.4 Vitalparameter

Blutdruck

Der systolische Blutdruck für alle Lebenstage betrug im Durchschnitt $71 \text{ mmHg} \pm 12$, der diastolische $41 \text{ mmHg} \pm 11$ und der MAD $52 \text{ mmHg} \pm 10$ (siehe Tabelle 10). Diese Werte liegen in der altersentsprechenden Norm.

Blutdruck in mmHg	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Gesamt
\bar{x} -systolisch	68 ± 10	70 ± 12	72 ± 13	72 ± 11	79 ± 7	71 ± 12
\bar{x} -diastolisch	36 ± 9	41 ± 10	44 ± 11	39 ± 13	48 ± 12	41 ± 11
\bar{x} -MAD	47 ± 8	51 ± 9	54 ± 10	51 ± 12	59 ± 9	52 ± 10

Tabelle 10: Blutdruck am entsprechenden Lebenstag und Gesamt

Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung war an allen Lebenstagen immer über 95 % (siehe Tabelle 11).

Sauerstoffsättigung in %	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
\bar{x}	100	99	100	99	100

Tabelle 11: Sauerstoffsättigung am entsprechenden Lebenstag

Körpertemperatur

Die Körpertemperatur aller Reifgeborenen betrug im Mittel $37,1\text{ °C} \pm 0,3$ und reichte von $36,1$ bis $37,8\text{ °C}$ (siehe Tabelle 12) und liegt damit in der altersentsprechenden Norm.

Temperatur in °C	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
\bar{x}	$37,2 \pm 0,3$	$37,1 \pm 0,3$	$37,1 \pm 0,2$	$36,9 \pm 0,3$	$36,8 \pm 0,3$

Tabelle 12: Körpertemperatur am entsprechenden Lebenstag

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz lag durchschnittlich bei $120 / \text{min} \pm 15$ und erstreckte sich von 79 bis $157 / \text{min}$ (siehe Tabelle 13), ebenfalls damit in der altersentsprechenden Norm.

Herzfrequenz in 1/min	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
\bar{x}	120 ± 13	124 ± 15	114 ± 14	119 ± 18	121 ± 15

Tabelle 13: Herzfrequenz am entsprechenden Lebenstag

APGAR

Die APGAR-Werte zeigten ein Minimum bei 8 und Maximum bei 10 . Der Gesamtmittelwert war $9,8$ (siehe Tabelle 14).

APGAR	1. Minute	5. Minute	10. Minute
$\bar{x} \pm \sigma$	$9,3 \pm 0,5$	$10,0 \pm 0,2$	$10,0 \pm 0$

Tabelle 14: „APGAR-Werte“ pro Lebensminute

Nabelschnur-pH und Base Excess

Der Nabelschnur-pH betrug minimal $7,2$ und höchstens $7,5$. Bei einem Mittelwert von $7,3$ zeigte sich eine Standardabweichung von $0,1$. Der Base Excess hatte ein Minimum von $-9,0$ und ein Maximum von 0 bei einem Mittelwert von $-3,4$ sowie einer Standardabweichung von $\pm 2,3$. Diese Werte zeigen keinen Hinweis auf eine Asphyxie.

3.2 Daten der Mütter

Von den 49 Müttern der Neugeborenen waren die jüngste der Mütter 19 Jahre und die älteste 49 Jahre alt. Im Mittel waren die Mütter der Studiengruppe 34 Jahre alt bei einer Standardabweichung von $\pm 6,0$.

Als medizinische Auffälligkeiten wurden bei den Müttern die künstliche Befruchtung, Gerinnungsstörung, Allergien, Hauterkrankungen, Diabetes mellitus oder Hypertonus beschrieben. Auch Cholestase oder Autoimmunhepatitis, Schilddrüsenerkrankungen oder eine bestehende Hepatitis C, Nikotinabusus und Adipositas wurden neben Carcinoma in Situ und positiven Vaginalabstrichen verzeichnet. Zudem wurde bei einer Mutter ein positiver Röteln Ig M-Titer bei unauffälligem Kind gemessen und bei einer Mutter ereignete sich ein postpartales HELLP-Syndrom.

3.3 Mikrozirkulationsparameter

3.3.1 Funktionelle Gefäßdichte aller Neugeborenen

Die funktionelle Gefäßdichte aller Neugeborenen wurde für die Lebenstage eins bis drei bestimmt. Dies entsprach einer Gesamtanzahl von 441 Sequenzen. Es wurde ein Median von 250 und die Quartile von 229 und 267 ermittelt. Aufgrund fehlender Normalverteilung wurden die funktionellen Gefäßdichten mit Hilfe des Friedman-Tests für wiederholte Messungen auf ihre Veränderungen im zeitlichen Verlauf der Lebenstage untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf ($p = 0,053$). Die einzelnen Lebenstage wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests verglichen und erwiesen ebenso nach Bonferroni-Korrektur ($p = 0,017$) keinen Unterschied (siehe Abbildung 23).

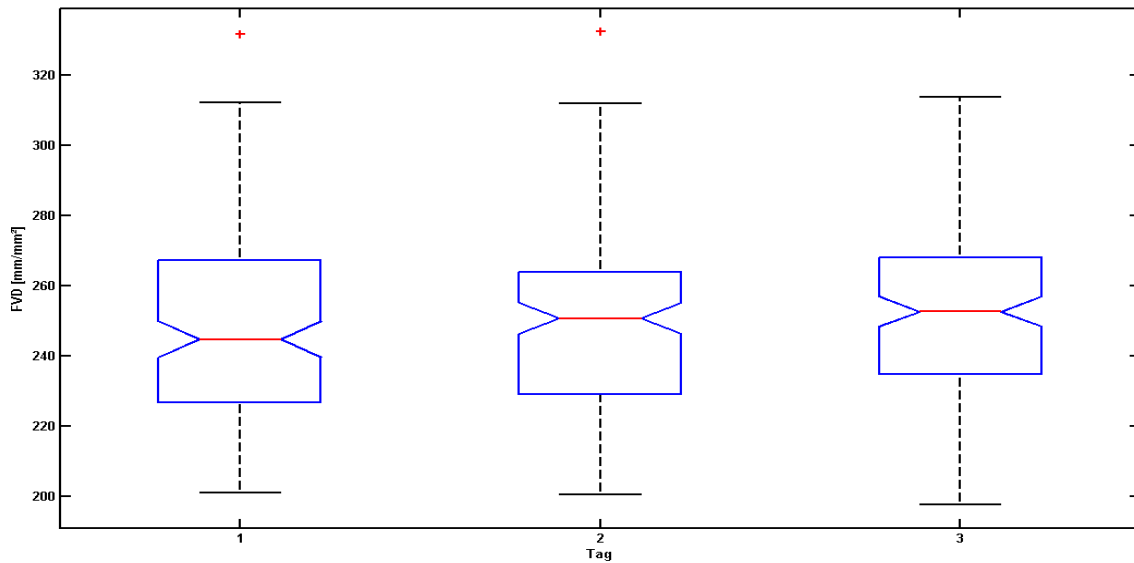


Abbildung 23: FVD aller Neugeborenen von Lebenstag 1 bis 3

3.3.2 Funktionelle Gefäßdichte der Spontangeborenen

Die funktionelle Gefäßdichte der Spontangeborenen wurde für die Lebenstage eins bis drei bestimmt. Dazu wurden von allen 35 Spontangeborenen drei Sequenzen pro Lebenstag, also insgesamt 315 Sequenzen, ausgewertet. Aufgrund fehlender Normalverteilung wurden mit Hilfe des Friedman-Tests für wiederholte Messungen die funktionellen Gefäßdichten aller Spontangeborenen auf ihre Veränderungen im zeitlichen Verlauf der Lebenstage hin untersucht und die einzelnen Lebenstage untereinander mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen und gemäß Bonferroni korrigiert ($p = 0,17$). Die funktionelle Gefäßdichte aller Spontangeborenen zeigte keine Veränderung im Verlauf der Lebenstage eins bis drei ($p = 0,245$). Auch im Vergleich der einzelnen Lebenstage erwies sich kein Unterschied. Abbildung 30 im Anhang stellt die funktionelle Gefäßdichte aller Spontangeburt im Verlauf der Lebenstage dar.

3.3.3 Funktionelle Gefäßdichte der Sectiogeboeren

Die funktionelle Gefäßdichte aller Sectiogeboeren wurde für die Lebenstage eins bis fünf mit 210 Sequenzen bestimmt. Dazu wurden von allen 14 per Sectio entbundenen Neugeborenen drei Sequenzen pro Lebenstag für die Auswertung verwendet. Die funktionelle Gefäßdichte zeigte bei den Sectiogeboeren berechnet mit dem Friedman-Test keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der Lebenstage eins bis fünf ($p = 0,084$). Mit Hilfe

des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurden die funktionellen Gefäßdichten auf ihre Veränderungen im zeitlichen Verlauf der Lebenstage hin überprüft und zeigten nach Bonferroni-Korrektur keine Veränderungen ($p = 0,01$). In Abbildung 31 im Anhang wird die funktionelle Gefäßdichte aller per Sectio caesarea Geborenen dargestellt.

3.3.4 Gefäßflächenanteil aller Neugeborenen

Der prozentuale Anteil der jeweiligen Gefäßkategorien an der Gesamtfläche, die mit Gefäßen bedeckt war, wurde anhand von 441 Sequenzen für alle Neugeborenen mit jeweiliger Aufgliederung nach Gefäßdurchmesser Small (S = 0 – 10 μm), Medium (M = 10 – 20 μm), Large (L = 20 – 50 μm) bis Extra Large (XL > 50 μm) für Lebenstag eins bis drei analysiert und mit dem Friedman- und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf Veränderung hin untersucht. Auch hier wurde eine Bonferroni-Korrektur angewendet. Es fanden sich weder Veränderungen im Verlauf der drei Lebenstage noch im direkten Vergleich der Lebenstage (siehe Abbildung 24).

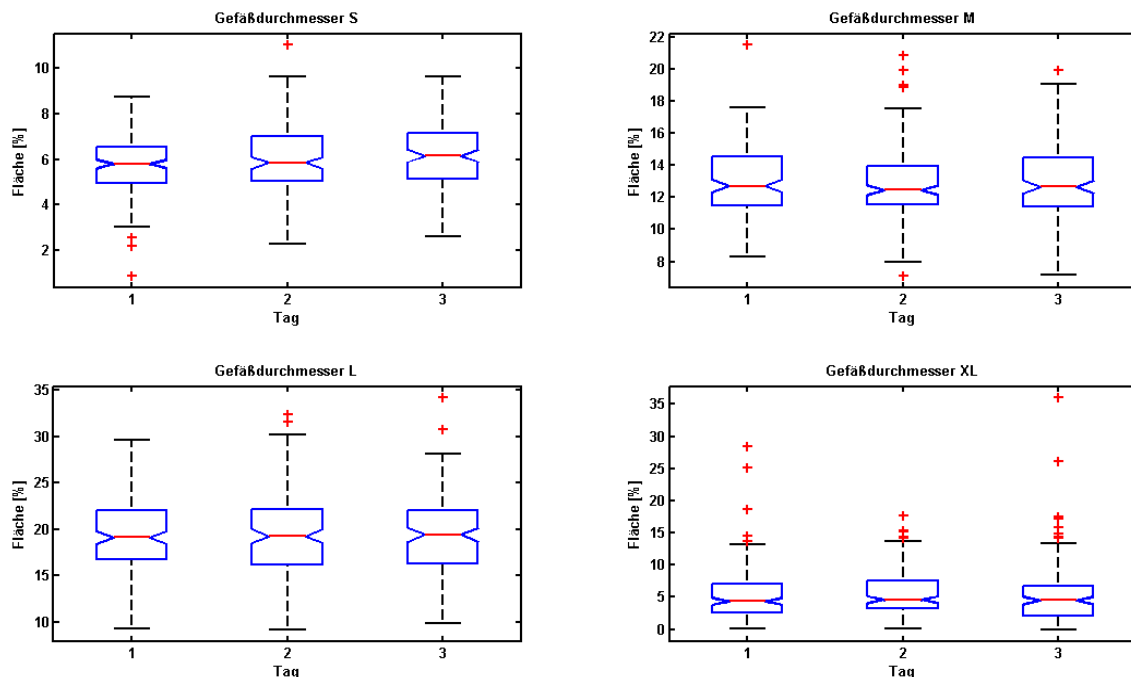


Abbildung 24: Flächenanteil aller Neugeborenen Lebenstag 1 bis 3

3.3.5 Gefäßflächenanteil der Spontangeborenen

Bei den Spontangeborenen wurde anhand von 315 Sequenzen vom Lebenstag eins bis drei die Fläche berechnet und im Verlauf miteinander verglichen. Es zeigten sich keine

Veränderungen in allen Durchmesserklassen in diesem Zeitraum berechnet mit Hilfe des Friedman-Tests sowie zwischen den einzelnen Lebenstagen ermittelt durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und Bonferroni-Korrektur (siehe Abbildung 32 im Anhang).

3.3.6 Gefäßflächenanteil der Sectiogeboeren

Für alle Sectiogeboeren wurde anhand von 210 Sequenzen der Anteil der Gefäßfläche von Lebenstag eins bis fünf berechnet und mittels Friedman- und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Es zeigten sich keine Veränderungen in allen Gefäßklassen über die ersten fünf Lebenstage (siehe Abbildung 33 im Anhang).

3.3.7 Gefäßlängenanteil aller Neugeboeren

Die Gefäßlänge ist definiert als der prozentuale Anteil der jeweiligen Durchmesseruntergruppen an der Gesamtlänge des Gefäßnetzes. Anhand von 441 Sequenzen wurde der Längenanteil für alle Neugeboeren mit jeweiliger Aufgliederung nach Gefäßdurchmesser S bis XL von Lebenstag eins bis drei bestimmt. Die Gefäßlängenanteile der jeweiligen Gefäßkategorien zeigten im Zeitverlauf nach Überprüfung mit dem Friedman-Test für S einen Unterschied, nach Durchführung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests und der Bonferroni-Korrektur aber keine Veränderungen zwischen den einzelnen Lebenstagen (siehe Abbildung 25, Tabelle 23 im Anhang).

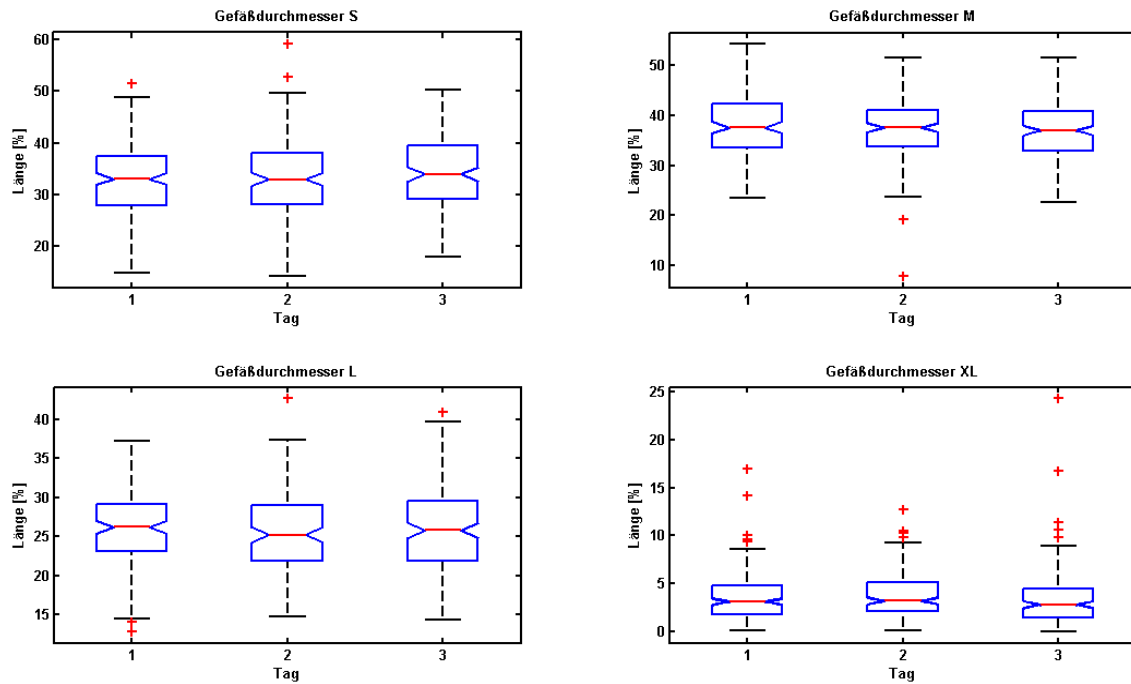


Abbildung 25: Längenanteil der Gefäße aller Neugeborenen Lebenstag 1 bis 3

3.3.8 Gefäßlängenanteil der Spontangeborenen

Von den 315 Sequenzen der Spontangeborenen wurde der Längenanteil mit jeweiliger Aufgliederung nach Gefäßdurchmesser S bis XL bestimmt und zeigte keine Veränderungen im Zeitverlauf (siehe Abbildung 34 im Anhang).

3.3.9 Gefäßlängenanteil der Sectiogebornen

Der prozentuale Längenanteil der jeweiligen Untergruppe an der Gesamtlänge wurde anhand von 210 Sequenzen für alle Sectiogebornen analysiert mit jeweiliger Aufgliederung nach Gefäßdurchmesser S bis XL. Es können keine Veränderungen gezeigt werden (siehe Abbildung 35 im Anhang).

3.3.10 Microvascular Flow Index aller Neugeborenen

Der Microvascular Flow Index wurde unabhängig vom Geburtsmodus vom ersten bis dritten Lebenstag für alle Neugeborenen anhand von 441 Sequenzen berechnet und nach einzelnen Lebenstagen aufgeschlüsselt. Im Weiteren erfolgte die Untersuchung auf Veränderungen mit dem Friedmann- und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test nach Bonferroni-Korrektur ($p = 0,017$) (siehe Tabelle 15).

MFI; n = 49	p Tag 1 – 2	p Tag 2 – 3	p Tag 1 – 3	Gesamt
S	0,475	0,268	0,032	0,317
M	0,241	0,306	0,017	0,029
L	0,323	0,470	0,043	0,058
XL	0,409	0,235	0,022	0,063

Tabelle 15: MFI aller Neugeborenen in den ersten 3 Lebenstagen

Es zeigte sich für die Gefäßdurchmesser-kategorie M ein Unterschied zwischen den Lebenstagen insgesamt, genauer zwischen Lebenstag eins zu drei.

3.3.11 Microvascular Flow Index der Spontangeborenen

Für den Microvascular Flow Index der ersten drei Lebenstage bei den Spontangeborenen wurden 315 Sequenzen ausgewertet (siehe Tabelle 16)

MFI	p Tag 1 – 2	p Tag 2 – 3	p Tag 1 – 3	Gesamt
S	0,107	0,865	0,037	0,172
M	0,047	0,926	0,022	0,020
L	0,090	0,994	0,027	0,429
XL	0,193	0,563	0,033	0,140

Tabelle 16: p für MFI aller Spontangeborenen in den ersten Lebenstagen

Bei den mittelgroßen Gefäßen (M) zeigte sich insgesamt ein signifikanter Unterschied, der beim direkten Vergleich der einzelnen Lebenstage nach Bonferroni-Korrektur keinem Lebenstag zugeordnet werden konnte.

3.3.12 Microvascular Flow Index der Sectiangeborenen

Für den Microvascular Flow Index der Sectiangeborenen wurden 210 Sequenzen vom ersten bis fünften Lebenstag verglichen (siehe Tabelle 17).

MFI	p Tag 1 – 2	p Tag 2 - 3	p Tag 3 - 4	p Tag 4 - 5	p Tag 1 - 5	Gesamt
S	0,456	0,089	0,408	0,663	0,044	0,050
M	0,541	0,079	0,832	1,000	0,133	0,275
L	0,586	0,089	0,310	0,175	0,191	0,549
XL	0,860	0,133	0,756	0,890	0,216	0,272

Tabelle 17: p für Vergleich der MFI aller Sectiangeborenen in den ersten 5 Lebenstagen

Der MFI zeigte in allen Gefäßdurchmesserklassen nach Auswertung mittels Friedman-, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und Bonferroni-Korrektur keinen Unterschied im Verlauf.

3.4 Einfluss des Geburtsmodus

3.4.1 Vergleich der funktionellen Gefäßdichte von Spontan- zu Sectiogebohrenen

Um zu untersuchen, ob der Geburtsmodus einen Einfluss auf die funktionelle Gefäßdichte hat, wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests die funktionelle Gefäßdichte verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geburtsmodi (siehe Abbildung 26), weder im Vergleich der drei Lebenstage insgesamt noch im direkten Tagesvergleich.

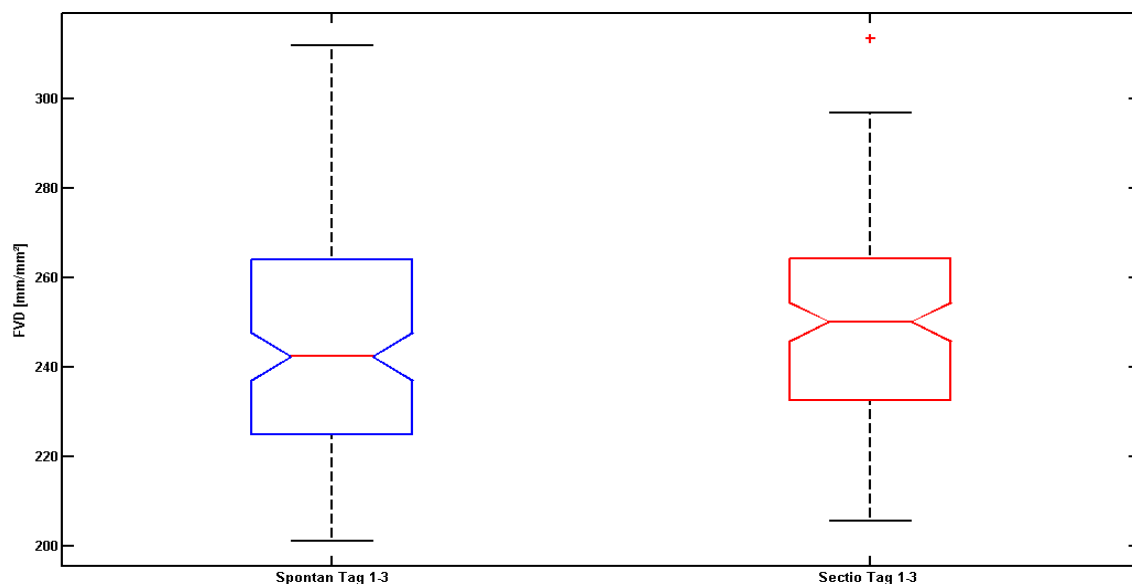


Abbildung 26: FVD-Vergleich von Spontangeborenen zu Sectiogebohrenen gepoolt

3.4.2 Vergleich des Gefäßflächenanteils von Spontan- zu Sectiogebohrenen

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde der Gefäßflächenanteil zwischen den Geburtsmodi für die einzelnen Gefäßdurchmesserklassen verglichen. Es zeigte sich ein Unterschied in der Gefäßklasse L zwischen den Geburtsmodi (siehe Abbildungen 27 und Tabelle 24 im Anhang).

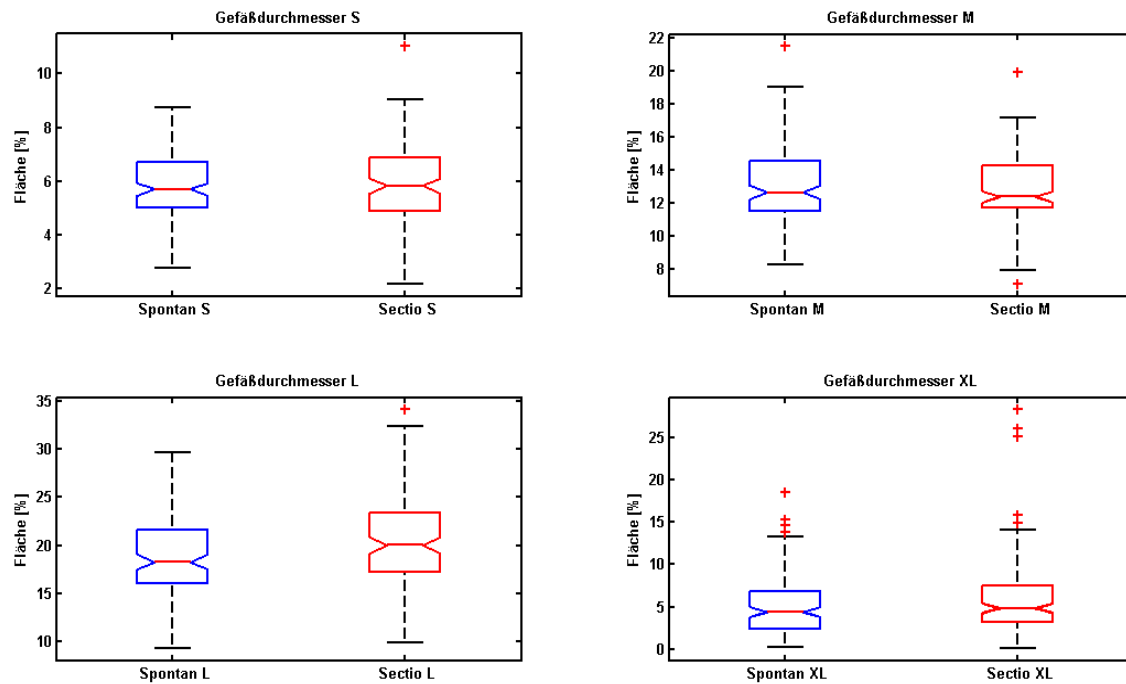


Abbildung 27: Darstellung des Gefäßflächenanteils beider Geburtsmodi gepoolt

3.4.3 Vergleich des Gefäßlängenanteils von Spontan- zu Sectiogeborenen

Für den Vergleich des Anteils der Gefäßlänge an der Gesamtgefäßlänge der Spontangeborenen zu Sectiogeborenen wurden alle Sequenzen beider Geburtsmodi nach Gefäßdurchmesser-kategorie aufgliedert und mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Es war ein Unterschied zwischen den Geburtsmodi in Gefäßklasse L sichtbar (siehe Abbildung 28 und Tabelle 25 im Anhang).

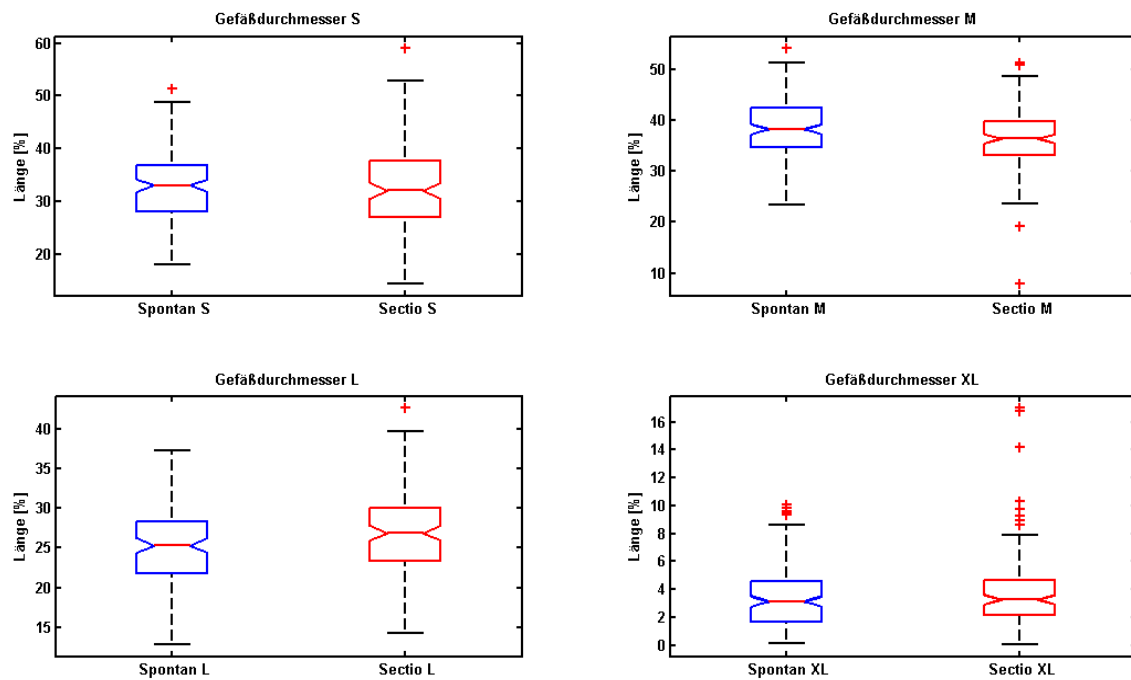


Abbildung 28: Vergleich der Gefäßlängenanteile aller Sectio- zu Spontangeborenen gepoolt

3.4.4 Vergleich des Microvascular Flow Index von Spontan- zu Sectiogeboeren

Für den Vergleich des Microvascular Flow Index der Spontangeborenen zu Sectiogeboeren wurden alle Sequenzen beider Geburtsmodi über die Lebensstage eins bis drei mit dem Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. Es zeigten sich keine Unterschiede (siehe Tabelle 18).

MFI	Spontangeborenen	Sectiogeboeren	p
Median, [Quartile]	<i>n</i> = 35/1260	<i>n</i> = 14/504	
S	3,0, [3,0; 3,5]	3,0, [3,0; 3,5]	0,117
M	3,0, [3,0; 3,2]	3,0, [3,0; 3,2]	0,088
L	3,0, [2,8; 3,0]	3,0, [3,0; 3,0]	0,215
XL	3,0, [2,9; 3,0]	3,0, [3,0; 3,0]	0,259

Tabelle 18: MFI Spontan- zu Sectiogeboeren für alle drei Lebensstage

3.5 Einfluss des Geschlechts auf die funktionelle Gefäßdichte

Nach Geschlecht getrennt wurde die funktionelle Gefäßdichte unabhängig vom Geburtsmodus in Tabelle 26 im Anhang dargestellt und der Vergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

Die Mädchen hatten insgesamt eine signifikant niedrigere funktionelle Gefäßdichte. Die Differenz erreichte an den einzelnen Lebenstagen keine statistische Signifikanz (siehe Abbildung 29).

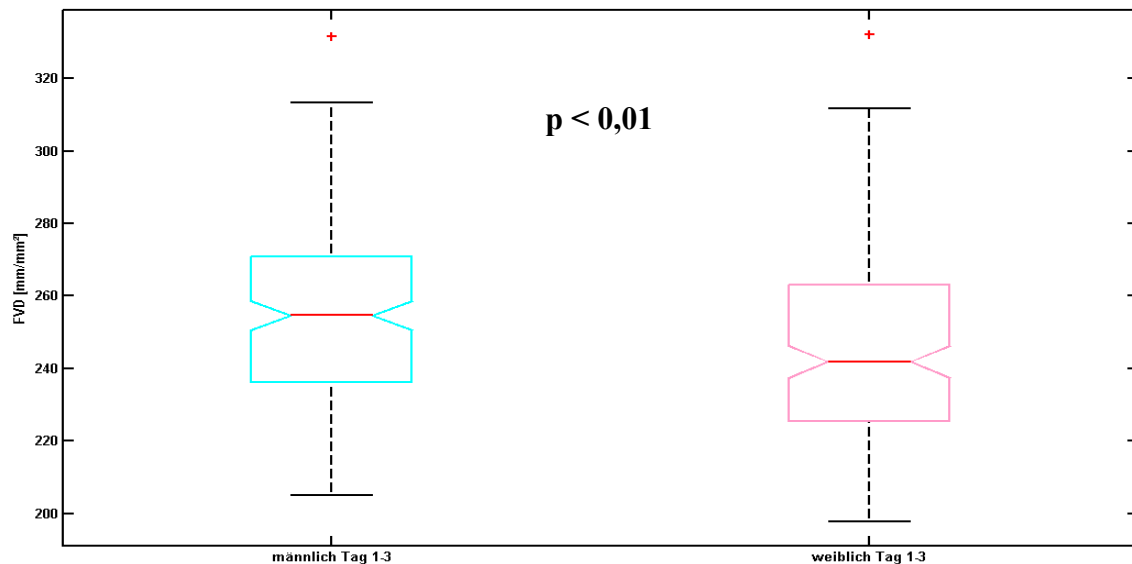


Abbildung 29: FVD im Vergleich Jungen zu Mädchen gepoolt

3.6 Erfassen der Videosequenzen durch einen zweiten Untersucher

Für den Nachweis der Untersucherunabhängigkeit bei der Aufnahme der Videosequenzen wurden 78 Sequenzen von einem Zweituntersucher nachgemessen. Dafür wurde nach jeder Sequenzmessung des ersten Untersuchers eine weitere Sequenz am gleichen Messort von einem zweiten Untersucher erstellt ohne Veränderung der äußeren Umgebung. Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurden die funktionellen Gefäßdichten miteinander verglichen (siehe Tabelle 19).

FVD in mm/mm ²	Erstuntersucher; n = 78	Zweituntersucher; n = 78	p
Median, [Quartile]	229, [219; 251]	237, [219, 251]	0,405

Tabelle 19: Vergleich der Messungen von Sequenzen durch unterschiedliche Untersucher

Es konnte gezeigt werden, dass sich kein Unterschied in der funktionellen Gefäßdichte ergab, wenn die Sequenzen von einem zweiten Untersucher aufgenommen wurden.

3.7 Vergleich der Auswertungen von MAS und manuelle Nachkorrektur

Für die Bestimmung des Einflusses der manuellen Nachkorrektur im Vergleich zur vollautomatischen Auswertung durch die Micro Vision Analysis Software (MAS) wurden 100 Sequenzen von Neugeborenen unabhängig vom Lebenstag und Geburtsmodus ausgewählt und von MAS ohne jegliche manuelle Korrektur berechnet. Artefakte, wie zum Beispiel Haare, Luftblasen oder nicht erfasste Gefäße wurden nicht verbessert. Im Anschluss wurde die Auswertung dieser Sequenzen der Auswertung mit manueller Nachkorrektur (M.K.) gegenübergestellt.

3.7.1 Funktionelle Gefäßdichte

Der Vergleich der Auswertung von MAS mit der manuell korrigierten Auswertung wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests erstellt und zeigte einen Unterschied. Darüber hinaus zeigte MAS konstant niedrigere Absolutwerte als mit manueller Korrektur.

FVD in mm/mm²;	M.K., <i>n</i> = 100	MAS, <i>n</i> = 100	p
$\bar{x} \pm \sigma$	246 ± 21	173 ± 18	< 0,001

Tabelle 20: FVD berechnet durch MAS im Vergleich zur manuellen Nachkorrektur

Sortiert nach Lebenstag zeigten sich auch Unterschiede in den ersten drei Lebenstagen beim Vergleich der Auswertung mit manueller Korrektur zur Auswertung ohne Nachkorrektur (siehe Tabelle 20 und 27 im Anhang).

3.7.2 Gefäßflächenanteil

Es sollte zudem untersucht werden, ob beim Flächenanteil der Gefäße an der Gesamtfläche der Sequenzen aller Neugeborenen, der alleine durch MAS in 100 Sequenzen untersucht wurde, ein Unterschied bestand. Danach wurden die Flächenanteile mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests mit den 100 Sequenzen nach manueller Auswertung verglichen. Es wurden für alle Gefäßdurchmesser-kategorien zusammen Unterschiede berechnet. Sortiert nach Lebenstag zeigten sich auch Unterschiede in den ersten drei Lebenstagen beim Vergleich der Auswertung mit manueller Korrektur zur Auswertung ohne Nachkorrektur. Die Ergebnisse der Auswertung alleine durch die Software MAS weisen niedrigere Absolutwerte auf (siehe Tabelle 21 und 28 im Anhang).

Fläche in %; Median, [Quartile]	M.K. <i>n</i> = 100	MAS <i>n</i> = 100	p
S	6, [5; 6]	4, [3; 5]	< 0,001
M	13, [12; 15]	12, [11; 14]	< 0,001
L	19, [17; 22]	8, [6; 10]	< 0,001
XL	4, [3; 6]	0, [0; 1]	< 0,001

Tabelle 21: Fläche berechnet durch MAS im Vergleich zur manuellen Nachkorrektur

3.7.3 Gefäßlängenanteil

Der Gefäßlängenanteil an der Gesamtlänge der Gefäße wurde anhand von 100 Sequenzen durch die Micro Vision Analysis Software bestimmt (siehe Tabelle 22) und im Weiteren mit der manuellen Nachkorrektur mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

Länge in %; Median, [Quartil]	M.K. <i>n</i> = 100	MAS <i>n</i> = 100	p
S	31, [27; 34]	30, [26; 35]	0,890
M	40, [37; 42]	51, [48; 54]	< 0,001
L	26, [22; 30]	18, [14; 22]	< 0,001
XL	3, [2; 4]	0, [0; 1]	< 0,001

Tabelle 22: Länge berechnet durch MAS im Vergleich zur manuellen Nachkorrektur

Es zeigten sich im Vergleich Unterschiede in den Gefäßkategorien M, L und XL und andere Absolutwerte.

4. Diskussion

Ziel der Studie war es, die Mikrozirkulation von Reifgeborenen in den ersten Lebenstagen zu messen. Es sollten die mikrozirkulatorischen Parameter im intraindividuellen und interindividuellen Verlauf betrachtet und auf Einflüsse durch den Geburtsmodus sowie des Geschlechts hin untersucht werden.

Zudem wurde die Messmethode auf ihre Untersucherunabhängigkeit und die Auswertungssoftware MAS ® auf ihre Untersucherabhängigkeit hin überprüft.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen im Folgenden kritisch erörtert werden.

4.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv setzte sich zusammen aus Neugeborenen, die vaginal oder per Sectio geboren worden waren. Bei den Spontangeborenen wurde nicht zwischen Spontangeburt oder Vakuumextraktion unterschieden. Während bei Spontangeborenen vom ersten bis dritten Lebenstag gemessen wurde, konnten bei Sectiogebornen die Messungen bis zum fünften Lebenstag fortgeführt werden. Wir entschieden uns für den bis zum fünften Lebenstag erweiterten Messzeitraum bei den per Sectio Geborenen, um die Mikrozirkulation auch über den dritten Lebenstag hinaus untersuchen zu können. Interindividuelle Vergleiche zwischen Spontangeborenen und Sectiogebornen wurden jedoch nur anhand der Messungen der ersten drei Lebenstage untersucht.

Alle erhobenen Daten zeigten, dass es sich bei den Studienteilnehmern um Reifgeborene handelte, die sowohl in den biometrischen wie auch klinischen Daten einem Normalkollektiv entsprachen. Die Erstellung des APGARs verdeutlichte eine gute Adaptation der Neugeborenen. Die Mütter wiesen keine relevanten Erkrankungen mit Einfluss auf das Kind auf. Einmal entwickelte eine Mutter ein postpartales HELLP-Syndrom, jedoch ohne jegliche Anzeichen präpartal. Vereinzelt waren Mütter an Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes oder Hypertonus erkrankt, ohne Hinweise auf eine dadurch bedingte und erkennbare Störung des Feten. Somit war die Studienpopulation repräsentativ für ein Normalkollektiv.

4.2 Methodik

Ein zentrales Problem bei der Erhebung mikrozirkulatorischer Daten ist bisher das Fehlen von Normwerten. Dies liegt daran, dass bestehende Studien geringe Patientenzahlen aufwiesen und verschiedenen Mess- und Auswertmethoden verwendet wurden. Es wurde darüber hinaus an unterschiedlichen Messorten gemessen und vor allem wurden die Studien meist bei kranken Erwachsenen oder Kindern durchgeführt. So war es Ziel dieser Studie, die Mikrozirkulation an einem größeren Kollektiv von gesunden Neugeborenen in den ersten Lebenstagen zu untersuchen.

4.2.1 Messung

Die Haut am Ohr bot bei Reifgeborenen eine gute und leichte Möglichkeit, die Mikrozirkulation optimal zu messen. Alle ausgewerteten Messungen wurden an diesem Messpunkt erstellt. Bei Schwepcke et al. wurde bei Frühgeborenen die Messung in der Axilla anstelle des Ohres durchgeführt. Es zeigte sich bei den Frühgeborenen aufgrund anatomischer Unreife des Ohres eine bessere Mikrozirkulationsdarstellung in der Axilla wegen der sehr dünnen Hautschicht mit guter Auflagemöglichkeit der Kamera (60). Bei Reifgeborenen überwogen die Vorteile der Messung am Ohr. In unserer Studie wurde aufgrund einer besseren Sequenzqualität durch die dünnere Hautschicht in der Ohrmuschel, weniger Artefakte durch Haare und einem leichten Zugangsweg für Reifgeborenen die Messung am Ohr durchgeführt (56).

Bei heterogener Studienlage für die Messerhebung und Auswertung forderte DeBacker fünf entscheidende Punkte für die Mikrozirkulationsdarstellung durch SDF:

1. Aufgenommene Sequenzanzahl von 5 pro Organ
2. Hohe Bildqualität
3. Vermeidung von Druckartefakten
4. Vermeidung von Sekretion
5. Bildschärfe und Kontrast

In unserer Studie wurden fünf Sequenzen gemessen und davon die drei qualitativ besten Sequenzen ausgewertet, somit entsprechend den geforderten Sequenzzahlen. Für eine optimale Bildqualität wurde auf eine Vermeidung von Druck- und Bewegungsartefakten durch den Untersucher mit Hilfe einer Haltevorrichtung geachtet, um die Geometrie und Anzahl der Gefäße nicht zu verfälschen. Durch eine Filterfunktion der Software MAS zur

Korrektur von Bewegungsartefakten wurde die Bilderabfolge im Nachhinein stabilisiert. Durch Steigerung des Kontrastes konnte die Qualität zum Teil im Nachhinein noch verbessert werden (89). Bei Ruhe des Kindes, meist schlafend, war eine Messung der Sequenzen mit hochwertiger Qualität am besten möglich. DeBacker et al. forderte darüber hinaus eine stabile Bildfolge von 20 Sekunden bei Erwachsenen, die in dieser Studie durch eine Bildsequenzlänge von 15 Sekunden unter den geforderten 20 Sekunden lag (81). In unserer Studie wurde diese Sequenzlänge festgelegt, da unserer Erfahrung nach Reifgeborenen nur selten länger als 15 Sekunden ruhig waren, so dass wir uns, um eine bessere Sequenzqualität zu erzielen, für eine kürzere Aufnahmezeit entschieden. In unserer Studie wurden die funktionelle Gefäßdichte, der Gefäßflächenanteil, der Gefäßlängenanteil und die Blutflussqualität beschrieben. Somit waren bis auf die Sequenzlänge alle von DeBacker et al. geforderten Voraussetzungen erfüllt.

Eine vor unserer Studie durchgeführte Simultanmessung mit SDF und OPS zeigte eine unterschiedliche Darstellung der Mikrozirkulation durch Erfassung unterschiedlicher Gewebsschichten und verdeutlicht die eingeschränkte Vergleichbarkeit der verschiedenen Messmethoden. So wurde in dieser Studie die Sidestream Darkfield Methode als einzige zur Messung der Mikrozirkulationssequenzen angewendet.

4.2.2 Auswertung

Das Hauptproblem für die Auswertung der videomikroskopisch erfassten Sequenzen der Mikrozirkulation war, dass unterschiedliche softwareunterstützte Systeme, wie die Grid-Methode, Capiscope und Micro Vision Analysis Software zur Verfügung stehen. Mit der Grid-Methode wird die funktionelle Gefäßdichte bezogen auf die Länge des Gitternetzes über der Sequenz berechnet und in mm / mm^2 (L / A Ratio) angegeben (82). Die Bestimmung der Blutflussqualität wird nach der etablierten Einteilung der Flussqualitäten nach Boerma „continuous“, „intermittend“, „sluggish“ und „no flow“ durchgeführt (81). Dieses Verfahren ist bei wenigen Gefäßen sehr schnell durchführbar und unterliegt geringen Schwankungen, hat aber den Nachteil, dass manche Gefäße die Gitternetzlinien mehrfach kreuzen und damit zu einer Ungenauigkeit führen (81). Etwas genauer erfolgt die Berechnung der funktionellen Gefäßdichte mit Capiscope, da hier die einzelnen Gefäße manuell unter sehr hohem Zeitaufwand nachgezeichnet werden. Micro Vision Analysis Software ist ein Auswertprogramm, das die Gefäße automatisch markiert, die von einem manuellen Auswerter nachbearbeitet werden können. Diese Nachkorrektur ist trotz der modernen Software mit

einem hohen Zeitaufwand verbunden und oft subjektiv. Es werden aber automatisch die funktionelle Gefäßdichte, der mit Gefäßen bedeckte Flächenanteil sowie der Anteil der Gefäßlänge an der gesamten Gefäßlänge berechnet. Der Microvascular Flow Index wird für jede Gefäßdurchmesser-kategorie in die Qualitäten „hyperdynamic“, „continuous“, „flow - no flow“ und „no flow“ manuell eingeteilt. So spart man sich mit der Micro Vision Analysis Software doch Zeit bei der Auswertung im Vergleich zur Grid-Methode oder zu Capiscope.

4.3 Mikrozirkulatorische Parameter

Die funktionelle Gefäßdichte wurde bereits von Nolte et al. als der entscheidende mikrozirkulatorische Parameter durch die Widerspiegelung der Gewebsoxygenierung postuliert (90) und in zahlreichen Studien wurde die pathologische Relevanz von Mikrozirkulationssteigerungen nachgewiesen (91), (41), (51), (47), (48). Zunächst wurde deswegen die funktionelle Gefäßdichte in unserer Studie bei 49 gesunden Reifgeborenen am Ohr in den ersten Lebenstagen gemessen. Als Median der funktionellen Gefäßdichte gesunder Reifgeborener ergab sich im Gesamtkollektiv ein Wert von 250 mit den Quartilen 229 und 267. Bei Betrachtung der Untergruppen gemäß dem Entbindungsmodus ergaben sich für die Spontangeborenen ein Median von 250 für die funktionelle Gefäßdichte ebenso mit den Quartilen von 229 und 267 und für die Sectio-geborenen ein Median von 249 mit den Quartilen von 230 und 264. Dies ist für die Zukunft zur Interpretation mikrozirkulatorischer Untersuchungen als Vergleichswerte relevant. Allerdings beschränkt sich die Aussagefähigkeit unserer Ergebnisse auf die ortsgebundene Messung am Ohr der Reifgeborenen. Bei Alba et al. wurde bei Reifgeborenen ein Unterschied der funktionellen Gefäßdichte und ein signifikant niedriger Blutfluss in den ersten Lebenstagen zwischen gesunden Neugeborenen und Neugeborenen mit einer Infektion gefunden (56). Die Messungen wurden am Arm und Ohr durchgeführt. Es waren die beiden Messorte gegeneinander evaluiert worden und eine bessere Aussagekraft sowie einfachere Messdurchführung zeigten sich bei der Messung an der Ohrmuschel. Bei Glas et al. wurde der Erfolg der Transfusionstherapie am Arm von Frühgeborenen durch den Anstieg der funktionellen Gefäßdichte bestätigt (92). Somit wäre es in Zukunft wichtig zu untersuchen, ob weitere Messorte möglich wären und diese Daten der unterschiedlichen Messorte gegeneinander zu evaluieren, um die Referenzwerte für die Mikrozirkulationsmessungen bei Reifgeborenen und Frühgeborenen zu vervollständigen. Auch wäre eine Überwachung weiterer Therapien über die Transfusionstherapie hinaus wünschenswert. Die intraoperative

Messung der Mikrozirkulation, wie sie bereits in Studien bei Eingriffen in der Herzchirurgie angewandt wurde (93), könnte auch bei weiteren Eingriffen mehr Aufschluss über das Befinden des Patienten ermöglichen. Bei Neugeborenen und Frühgeborenen wäre vor allem die schnellere Diagnostik einer Infektion sehr entscheidend.

Aber in den letzten Jahren wurden weitere Messkriterien, wie der Flowindex, der Gefäßlängen- und Flächenanteil, zur Beurteilung der Mikrozirkulation etabliert. Deswegen wurden zusätzlich zur funktionellen Gefäßdichte noch weitere mikrozirkulatorische Parameter im Verlauf der ersten Lebenstage untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich die funktionelle Gefäßdichte für das Gesamtkollektiv über die ersten drei Lebenstage nicht verändert. Werden nur Spontangeborene oder Sectiogegeborene getrennt untersucht, so zeigt sich auch hier kein Unterschied der funktionellen Gefäßdichte im Zeitverlauf. Genzel-Boroviczeny et al. zeigte in einer Studie ebenfalls keine signifikante Veränderung der von Reifgeborenen und Frühgeborenen am Oberarm gemessenen funktionellen Gefäßdichte in den ersten fünf Lebenstagen (76). Allerdings handelte es sich hier mit nur neun untersuchten Reifgeborenen um eine sehr kleine Patientenzahl. In der gleichen Studie wurden ebenfalls 28 Frühgeborene untersucht. Auch hier fanden sich keine signifikanten Unterschiede der funktionellen Gefäßdichte im zeitlichen Verlauf der ersten Lebenstage wieder. Bei der Beobachtung der Mikrozirkulation über einen Lebensmonat ab dem dritten Lebenstag wurden bei Kroth et al. ein signifikanter Abfall der funktionellen Gefäßdichte gezeigt (94). Bei Top et al. wurde in einem kleinen Kollektiv bei Reifgeborenen in der ersten Lebenswoche an der Wangenschleimhaut die funktionelle Gefäßdichte beschrieben und ein Abfall dieser nach der ersten Lebenswoche diskutiert. Es zeigte sich bei der Untersuchung bis ins Kleinkindalter nur ein Abfall der funktionellen Gefäßdichte nach der ersten Lebenswoche. Jedoch wurde in dieser Studie nur der Gesamtzeitraum von einer Woche ohne Aufschlüsselung der einzelnen Lebenstage betrachtet und die Messungen erfolgten an der Wangenschleimhaut (95). Der Messzeitraum unserer Studie wurde durch die Dauer des stationären Aufenthalts limitiert und überschritt nicht den fünften Lebenstag.

Bei dem Flächenanteil, der durch Gefäße eine Sequenz bedeckt, sehen wir die gleiche Entwicklung. Es werden keine Veränderungen über die ersten drei Lebenstage sichtbar.

Bei der Gefäßlänge, die als Anteil des Gesamtgefäßnetzes pro Sequenz gemessen wurde, fällt auf, dass sich ein Unterschied in der Gefäßklasse „Small“ in den ersten Lebenstagen zeigt. Dieses ist nur bei dem Gesamtkollektiv sichtbar und lässt sich nicht auf einen Geburtsmodus festlegen. Bei den anderen Gefäßklassen lassen sich keine Unterschiede finden. Besonders

interessant sind diese Ergebnisse im Zusammenhang mit den postnatal physiologischen Veränderungsprozessen zu sehen. Betrachtet man die Veränderungen in den ersten Lebenstagen, wie zum Beispiel die Umstellung der Neugeborenen von der prä- zur postnatalen Blutzirkulation, Gewichtsabnahme durch sehr wenig Flüssigkeitszufuhr wäre eine Veränderung der Mikrozirkulation möglich. Auch der Blutdruck verändert sich in den ersten Lebenstagen, in dem es zu einem kontinuierlichen Anstieg kommt. Dass gerade die Gefäßklasse „Small“ eine derartige Veränderung in der Gefäßlänge zeigt, könnte auch auf eine Weiterentwicklung des Kapillarnetzes vor allem nach Geburt durch die Kreislaufumstellung hinweisen, die zwar von makrozirkulatorischen Parametern beeinflusst wird, aber auch einer autonomen Regulation unterliegt.

Der Microvascular Flow Index (MFI) als einfacher Parameter zur Bewertung der Mikrozirkulation zeigt die semiquantitative Analyse des Blutflusses. Beim Gesamtkollektiv fällt ein Unterschied in der Gefäßklasse „Medium“ über die ersten drei Lebenstage auf. In den weiteren Gefäßdurchmesser-kategorien zeigt sich kein Unterschied. Diese Veränderung lässt sich auch in der gleichen Gefäßdurchmesserklasse über die ersten drei Lebenstage bei den Spontangeborenen darstellen, wohingegen die Sectiogeboeren keinerlei Unterschied aufweisen. Dies wurde auf die physiologische Umstellung des Blutdrucks und der Herzfrequenz nach Geburt zurückgeführt, die durch eine bereits in Utero verspürte Wehentätigkeit vermehrt stimuliert wurde (12). Jedoch kann es aufgrund bisher fehlender Daten auch ein Zufallsbefund sein. Als Blutflussqualität herrschte bei Reifgeborenen ein „continuous“ Flow und die Veränderungen waren nicht so ausgeprägt, dass es zu einem Wechsel der vorherrschenden Blutqualität kam. Jedoch waren vereinzelte „hyperdynamic“ oder „sluggish“ Flussmuster erkennbar. Bei Alba et al. wurde eine deutliche Zunahme des „sluggish Flows“ bei Nachweis einer Infektion beschrieben (56) und bei Schwepcke et al. wiesen die Frühgeborenen vor allem einen „continuous Flow“ auf (96), verglichen mit den Sequenzen der Reifgeborenen tendenziell eher „hyperdynamic“. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass für Reifgeborene ein „continuous Flow“ physiologisch ist. Um den Aussagewert dieses MFIs noch zu steigern, hätte die Einstufung des Blutflusses gemäß Boerma für jedes einzelne Gefäß statt wie in unserer Studie für einen Sequenzquadranten angewendet werden können (97). Mit dem MFI bekommt man einen schnellen Eindruck über die Mikrozirkulation, mit der Einschränkung, dass die Flussbeurteilung subjektiv ist und zu wenig detaillierte Informationen bei heterogener Mikrozirkulation aus diesem Parameter entnommen werden können (81).

4.4 Einfluss des Geburtsmodus auf die Mikrozirkulation

Aufgrund der steigenden Zahl von Schnittentbindungen interessierte uns, ob der Geburtsmodus die Mikrozirkulation beeinflusst. Unter anderem wird von Annibale et al. und Levin et al. ein erhöhtes Risiko für Neugeborene, die per Sectio entbunden wurden bezüglich Morbidität und Mortalität beschrieben (4), (5). Wir untersuchten die mikrozirkulatorischen Parameter in Abhängigkeit vom Geburtsmodus. Beim Vergleich von Sectiogeboerenen zu Spontangeborenen zeigte sich bei der funktionellen Gefäßdichte kein signifikanter Unterschied und auch die Absolutwerte unterschieden sich nur minimalst. Ebenso erwies sich bei der Betrachtung des mit Gefäßen bedeckten Flächenanteils sowie des Längenanteils an der Gesamtgefäßlänge kein signifikanter Unterschied außer in der Gefäßdurchmesserklasse L. Dies könnte ein Zufallsbefund sein, der durch die Messungen auftritt. Jedoch wäre auch denkbar, dass eine lokal vasodilatatorische Wirkung durch Modulatoren wie ein verminderter Sauerstoff, ein erhöhter Kohlenstoffdioxid oder Adrenalin dafür mitverantwortlich wären (9). Der MFI insgesamt ist für beide Geburtsmodi gleich. Geht man davon aus, dass Neugeborene durch eine Spontangeburt einer vermehrten Stressbelastung ausgesetzt sind, so spiegeln diese Ergebnisse jedoch keinen Unterschied in der Auswirkung auf die Mikrozirkulation wieder.

4.5 Einfluss des Geschlechts auf die Mikrozirkulation

Seit langem ist bekannt, dass die Prognose Früh- und Reifgeborener geschlechtsabhängig ist und weibliche Frühgeborene ein besseres Outcome aufweisen. Sie haben eine bessere postnatale Adaptation, welche sich in höheren Apgar-Werten widerspiegelt und benötigen weniger physikalische noch pharmakologische Unterstützung. Vor allem bezüglich pulmonaler Erkrankungen, intrakraniellen Blutungen sowie Infektionen der Harnwege bestehen große Unterschiede abhängig vom Geschlecht. Sogar die Mortalität ist bei Jungen in einer Studie von Stevenson et al. mit 22 % signifikant höher im Vergleich zu den weiblichen Frühgeborenen mit nur 15 %. Trotz einer Verbesserung der medizinischen Versorgung durch bessere Beatmungsmethoden sowie nach Einführung der Lungenreife und postnatalen Surfactantgabe besteht der „männliche Nachteil“ weiterhin (98). Auch bei Erkrankungen der Schwangeren mit Diabetes, ist das bessere Outcome zu Gunsten der weiblichen Neugeborenen verschoben (99). In unserer Studie waren von den 49 Neugeborenen 29 weiblich und 20 männlich Neugeborene. Es zeigte sich, dass die funktionelle Gefäßdichte bei weiblichen Neugeborenen im Gesamten signifikant niedriger war, sich jedoch in den einzelnen Lebenstagen nicht wesentlich unterschied. Auch hier musste bei der Interpretation

die Fallzahl berücksichtigt werden. Allerdings konnte auch Stark et al. einen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Frühgeborenen zwischen der vierundzwanzigsten bis achtundzwanzigsten Schwangerschaftswoche zeigen. Es wurde ein höherer Blutfluss nach vierundzwanzig Stunden ersichtlich. Es wird davon ausgegangen, dass eine relativ verminderte Glukokortikoidsensitivität bei Jungen zusammen mit einem unreifen sympatho-adrenalen System und einem verminderten Ansprechen der Endorgane auf Glukokortikoide zu einer Dysregulierung der Mikrozirkulation führen. Durch die erhöhte Anfälligkeit der Mikrozirkulation durch eine inadäquate Vasodilatation durch Acetylcholinausschüttung kommt es bei männlichen Frühgeborenen zu schwerwiegenderen Erkrankungen sowie zum erhöhten Risiko für Mortalität. Nach zweiundsiebzig Stunden postnatal zeigte sich kein Unterschied zwischen Mädchen und Jungen mehr, so dass von einem vorübergehenden Effekt ausgegangen wird (100), (101), (102). Jedoch wurden bisher nur Frühgeborenen auf diesen Unterschied hin untersucht.

4.6 Untersucherunabhängige Messung der Mikrozirkulation

Bei circa zehn Prozent der gesamten Sequenzen erfolgte eine unmittelbare Kontrollmessung durch einen unabhängigen Zweituntersucher. Somit konnten die Rahmenbedingungen als gleich angesehen und die Sequenzen direkt miteinander verglichen werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Untersuchern, so dass angenommen werden kann, dass mögliche untersucherabhängige Faktoren wie zum Beispiel Druck, Auswahl der Sequenzen ohne Einfluss auf den erhobenen Befund sind. Berücksichtigen die Untersucher die Kriterien zur optimalen Bilddarstellung, so lassen sich untersucherunabhängig mit dieser Software und dem Mikroskop „Micro Vision“ weitere Einblicke in die Mikrozirkulation bei Neugeborenen, Frühgeborenen aber auch bei Erwachsenen gewinnen (81), (103), (104).

4.7 Untersucherabhängige Auswertung der Mikrozirkulation

Im Weiteren wurde die Auswertung durch die Micro Vision Analysis Software ohne manuelle Nachkorrektur im Gegensatz zur Auswertung mit einem manuellen Nachkorrektor verglichen. Wurden die Daten nur von MAS ausgewertet, so zeigten sich bei der Bestimmung der funktionellen Gefäßdichte als auch des Gefäßflächenanteils signifikante Unterschiede im Vergleich zur manuellen Untersuchung mit niedrigeren Absolutwerten. Jedoch zeigte sich in

der Gefäßlänge nur ein Unterschied in den Gefäßkategorien M, L und XL, ebenso mit niedrigeren Absolutwerten, wenn nur die Software MAS die Auswertung durchführte. Die Unterschiede zwischen den Auswertungen waren vor allem durch die reduzierte Wahrnehmung der Gefäße im Randbereich der Bildsequenz durch die Micro Vision Analysis Software zu erklären. Darüber hinaus zählt MAS Artefakte, wie zum Beispiel Haare als Gefäße. Dies könnte in Zukunft durch Verbesserung der Kameraauflösung und mit Hilfe des Software Updates AVA® (Amsterdam/ Niederlande) über eine genauere Gefäßerkennung zu verbesserten Ergebnissen führen (81). Somit ist es für eine genaue Auswertung derzeit noch wichtig, eine manuelle, visuelle Nachkorrektur zusätzlich zur Auswertung durch das Programm MAS hinzuzuziehen. Dennoch wäre es denkbar, dass dieses in Zukunft durch eine Verbesserung des Programms hinfällig wird.

4.8 Ausblick

Die Auswertung mit MAS ist schnell, nicht-invasiv und die Durchführung kostengünstig. Zur alleinigen Diagnostik von Pathologien ist diese Methode derzeit zwar noch nicht ausreichend, könnte aber über die in dieser Studie zum ersten Mal erstellten Werte für gesunde Reifgeborene zur Diagnostik beitragen und als Vergleichswerte bei zum Beispiel Infektionen, Volumenmangel oder anderen Störungen der Mikrozirkulation dienen. Darüber hinaus wäre dieses Verfahren unabhängig von der Korrelation zum Blutdruck, genauer als die Rekapillarierungszeit oder das unspezifische Laktat und käme ohne Blutabnahme aus, welche bei begrenzter Blutmenge eines Neugeborenen auf das Nötigste zu beschränkt ist.

Für Folgestudien gilt zu verbessern, dass die Gefäße noch besser durch das Auswertprogramm bereits vor manueller Nachkorrektur erfasst werden. Dafür wurde Micro Vision Analysis Software® zu Automated Vascular Analysis®3.0 (AVA) mit schnellerer und präziser Erkennung auch Gefäße größerer Gefäßdurchmesserklassen weiterentwickelt. Dieses Programm wurde jedoch erst nach unserer Studie entwickelt.

Eine Studie mit noch größerer Patientenzahl könnte weitere Einblicke in die Mikrozirkulation bringen und den Unterschied zwischen Jungen und Mädchen detaillierter beschreiben. Jedoch könnte schon diese Studie für eine Planung des Geburtsmodus hilfreich sein und durch die Integration der Sidestream Darkfield Imaging Methode in den klinischen Alltag in Zukunft zu einem besseren Verständnis von pathologischen Bedingungen durch Darstellung der Mikrozirkulation führen.

Zusammenfassung

Die Mikrozirkulation als kleinste Gefäß-Gewebeeinheit ist für die Versorgung der Zellen wichtig. Sie spielt eine entscheidende Rolle in unterschiedlichen Krankheitsprozessen. Bereits bei Erwachsenen wird die Untersuchung der Mikrozirkulation bei akuten und chronischen Erkrankungen hinzugezogen und auch in der Neonatologie gibt es zunehmend Erkenntnisse über Veränderungen der Mikrozirkulation bei Infektionen, Sepsis oder persistierendem Ductus arteriosus.

Diese Studie untersuchte die Mikrozirkulation in vivo von 49 gesunden Reifgeborenen an der Haut des rechten Ohres. Spontangeborene wurden über einen Zeitraum von drei Lebenstagen und Neugeborene, die per Sectio caesarea entbunden worden sind, über fünf Lebenstage gemessen. Die Messung der Mikrozirkulation erfolgte prospektiv durch die nicht-invasive Intravitalmikroskopie (Sidestream Darkfield Imaging). Als mikrozirkulatorische Parameter wurden die funktionelle Gefäßdichte, die Anteile der Gefäßfläche und Gefäßlänge, die von den Gefäßen pro Sequenz bedeckt wurden sowie die Blutflussqualität mittels des MFIs erfasst. Die mikrozirkulatorischen Sequenzen wurden nach Verblindung durch die Micro Vision Analysis Software ausgewertet und auf ihre Veränderungen im Verlauf der ersten Lebenstage hin untersucht. Unsere Fragestellung begründete sich aus den bisher fehlenden Daten für gesunde Reifgeborene und die damit fehlende Einordnung von Mikrozirkulationsparametern bei Erkrankungen. Weitere Fragestellungen dieser Studie waren, ob der Geburtsmodus oder das Geschlecht Einfluss auf die Mikrozirkulation hatten. Da bei der Analyse der Mikrozirkulation die valide Auswertung oft als zentrales Problem diskutiert wurde, sollte zudem die Messabhängigkeit sowie die Abhängigkeit von der manuellen Nachkorrektur im Vergleich zur automatischen Auswertung durch die Software MAS analysiert werden.

Bei der Auswertung der mikrozirkulatorischen Parameter zeigten sich keine Unterschiede in der funktionellen Gefäßdichte und des Gefäßflächenanteils im Verlauf der ersten Lebenstage weder für das gesamte Patientenkollektiv noch aufgegliedert nach Sectio- oder Spontangeborenen. Auch der Gefäßlängenanteil unterschied sich nur minimal für alle Reifgeborenen in der Gefäßkategorie „Small“. Der MFI zeigte insgesamt eine leichte Abnahme in den ersten Lebenstagen. Diese war jedoch nicht so ausgeprägt, dass es zu einer

Flussqualitätsänderung kam. Beim Vergleich der Entbindungsmodi fanden sich bei der Auswertung der funktionellen Gefäßdichte keine Unterschiede. Bei der Gefäßfläche und Gefäßlänge zeigten sich nur in der Gefäßkategorie „Large“ ein Unterschied. Der MFI unterschied sich zwischen diesen beiden Gruppen nicht. Vergleich man Jungen und Mädchen bezüglich der funktionellen Gefäßdichte, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gesamten.

Durch redundante Messungen konnte eine Unabhängigkeit dieser vom Untersucher gezeigt werden. Bei der Auswertung durch die Software MAS ® ohne manuelle Nachkorrektur ergaben sich niedrigere Absolutwerte und ein signifikanter Unterschied gegenüber der Auswertung mit Nachkorrektur.

So konnten in unserer Studie Vergleichswerte für mikrozirkulatorische Parameter für gesunde Reifgeborene erstellt werden, die in zukünftigen Studien eine bessere Einordnung von pathologischen Werten ermöglicht. Darüber hinaus zeigten wir eine Messunabhängigkeit bei jedoch bestehender Auswertabhängigkeit bei der nicht-invasiven Darstellung der Mikrozirkulation durch die Sidestream Darkfield Imaging Methode mit der Micro Vision Analysis Software.

Literaturverzeichnis

1. **Emminger, H., Kia, T.** *Exaplan*. 5. Auflage. München : Elsevier Verlag, 2008.
2. **Weber, H.P., Kowalewski, S., Gilje, A., Möllering, M., Schnauffer, I.** Unterschiedliche Calorienzufuhr bei 75 "low birth weights": Einfluß auf Gewichtszunahme, Serumeiweiß, Blutzucker und Serumbilirubin. *European Journal of Pediatrics*. 1976, 122, S. 207-216.
3. **Statistisches Bundesamt Deutschland.**
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen/Content75/GeboreneGestorbene,templateId=renderPrint.psml>. [Online] 25. 03. 2010.
4. **Annibale, D.J., Hulsey, T.C., Wagner, C.L., Southgate, W.M.** Comparative neonatal morbidity of abdominal and vaginal deliveries after uncomplicated pregnancies. *Archies of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 149, 1995, 8, S. 862-867.
5. **Levine, E.M., Ghai, V., Barton, J.J., Strom, C.M.** Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstetrics and Gynecology*. 97, 2001, 3, S. 439-442.
6. **MacDorman, M.F., Declercq, E., Menacker, F., Malloy, M.H.** Infant and neonatal mortality for primary cesarean and vaginal births to women with "no indicated risk", United States, 1998–2001 Birth Cohorts. *Birth*. 33, 2006, 3, S. 175-182.
7. **Hannah, M.E., Hannah, W.J., Hewson, S.A., Hodnett, E.D., Saigal, S., Willian, A.R.** Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. *The Lancet*. 356, 2000, S. 1375-1383.
8. **Soothill, P.W., Nicolaides, K.H., Rodeck, C.H., Gamsu, H.** Blood gases and acid-base status of the human second-trimester fetus. *Obstetrics and Gynecology*. 68, 1986, 2, S. 173-176.
9. **Klinke, R., Silbernagel, S.** *Lehrbuch der Physiologie*. 4. Auflage. Frankfurt am Main, Würzburg : Thieme Verlag, 2001. S. 146-188.
10. **Fischer, J.E.** Physicians`ability to diagnose sepsis in newborns and critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 6, 2005, 3, S. 120-125.
11. **Cross, K.W.** The respiratory rate and ventilation in the newborn baby. *Journal of Physiology*. 1949, 109, S. 459-474.
12. **Dawson, J.A., Kamlin, C.O., Wong, C., te Pas, A.B., Vento, M., Cole, T.J., Donath, S.M., Hooper, S.B., Davis, P.G., Morley, C.J.** Changes in heart rate in the first minutes after birth. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal*. 95, 2010, 3, S. 177-181.

13. **Poets, C.F., Southall, D.P.** Noninvasive monitoring of oxygenation in infants and children: practical considerations and areas of concern. *Pediatrics*. 93, 1994, 5, S. 737-746.
14. **Meberg, A., Brüggmann-Pieper, S., Due Jr., R., Eskedal, L., Fagerli, I., Farstad, T., Froisland, D.H., Sannes, C.H., Johansen, O.J., Keljalic, J., Markestad, T., Nygaard, E.A., Rosvik, A., Silberg, I.E.** First day of life pulse oximetry screening to detect congenital heart defects. *Journal of Pediatrics*. 152, 2008, 6, S. 761-765.
15. **Kent, A.L., Kecskes, Z., Shadbolt, B., Falk, M.C.** Normative blood pressure data in the early neonatal period. *Pediatric Nephrology*. 22, 2007, 9, S. 1335-1341.
16. **Bhatt, D.R., White, R., Martin, G., Van Marter, L.J., Finer, N., Goldsmith, J.P., Ramos, C., Kukreja, S., Ramanathan, R.** Transitional hypothermia in preterm newborns. *Journal of Perinatology*. 27, 2007, 2, S. 45-47.
17. **Mizzi, J., Muskat, R.V.** Hypothermia in the early neonatal period: follow-up study. *Malta Medical Journal*. 19, 2007, 1, S. 34-37.
18. **Rutter, N.** The Dermis. *Seminars in Neonatology*. 2000, 5, S. 297-302.
19. **Bauer, K., Vetter, K., Groneck, P., Herting, E., Gonser, M., Hackelöer, B.J., Harms, E., Rossi, R., Hofmann, U., Trieschmann, U.** Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatalogischen Versorgung in Deutschland. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2006, 210, S. 19-24.
20. **AWMF.** Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. www.awmf.org. [Online] 12. 07. 2010.
21. **D'Souza, S.W., Black, P., Cadman, J., Richards, B.** Umbilical venous blood pH: a useful aid in the diagnosis of asphyxia at birth. *Archives of Disease in Childhood*. 58, 1983, 1, S. 15-19.
22. **Parveen, S.** Umbilical cord arterial blood base excess as gold standard for foetal well being screening test validity at term delivery. *The Journal of Pakistan Medical Association*. 60, 2010, 5, S. 347-350.
23. **Roos, R., Genzel-Boroviczeny, O., Proquitte, H.** *Das Neo-ABC*. 4. Auflage. Stuttgart : Thieme, 2010.
24. **Graven, S.N., Criscuolo, D., Holcomb, T.M.** The effect of activity on the concentration of blood lactate in newborn infants. *Pediatrics*. 37, 1966, 2, S. 278-283.
25. **Ng, P.C.** Diagnostic markers of infection in neonates. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal*. 2004, 89, S. 229-235.
26. **Volante, E., Moretti, S., Pisani, F., Bevilacqua, G.** Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 6, 2004, S2, S. 13-16.

27. **Straussberg, R., Amir, J., Harel, L., Punskey, I., Bessler, H.** Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with febrile convulsion. *Pediatric Neurology*. 2001, 1, S. 49-53.
28. **Holowatz, L.A., Thompson-Torgerson, C.S., Kenney, W.L.** The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *Journal of Applied Physiology*. 105, 2008, 1, S. 370-372.
29. **Fenner, A., Möller, J.** *Perineonatologie*. Bremen : UNI-MED, 1998. S. 208.
30. **Hiedl, S., Schwepcke, A., Genzel-Boroviczény, O.** Mikrozirkulationsstörungen bei Früh- und Neugeborenen. *Pädiat. Prax.* 2009/2010, 74, S. 201-213.
31. **Champion, H.R., Sacco, W.J., Carnazzo, A.J., Copes, W., Fouty, W.J.** Trauma score. *Critical Care Medicine*. 9, 1981, S. 672-676.
32. **Lima, A., Bakker, J.** Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2005, 31, S. 1316-1326.
33. **Schott, H.** *Meilensteine der Medizin*. Dortmund : Harenberg, 1996.
34. **Fahraeus, R.** Die Grundlagen der neueren Humoralpathologie- Die frühe Geschichte der Mikrozirkulation. *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histopathology*. 1960, 333, S. 176-189.
35. **Schultz, S.G.** William Harvey and the circulation of the blood: the birth of a scientific revolution and modern physiology. *Physiology*. 17, 2002, 5, S. 175-180.
36. **Spronk, P.E., Zandstra, D.F., Ince, C.** Bench-to-bedside review: Sepsis is a disease of the microcirculation. *Critical Care*. 8, 2004, 6, S. 462-468.
37. **Freedlander, S.O., Lenhart, C.H.** Clinical observations on the capillary circulation. *Archives of Internal Medicine*. 1922, 29, S. 12-32.
38. **Berchtold, R., Bruch, H.P., Trentz, O.** *Chirurgie*. München : Urban & Fischer, 2008. S. 71.
39. **Lindert, J., Werner, J., Redlin, M., Kuppe, H., Habazettl, H., Pries, A.R.** OPS Imaging of human microcirculation: a short technical report. *Journal of Vascular Research*. 2002, 39, S. 368-372.
40. **Christ, F., Bauer, A., Brügger, D.** Different optical methods for clinical monitoring of the microcirculation. *European Surgical Research*. 2002, 34, S. 145-151.
41. **Boldt, J.** Clinical review: hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Critical Care*. 6, 2002, 1, S. 52-59.
42. **Schiebler, C., Schaudig, S., Harris, A.G., Christ, F.** Orthogonal polarization spectral imaging - Eine neue klinische Methode für das Monitoring der Mikrozirkulation. *Anaesthesist*. 7, 2002, 51, S. 576-579.

43. **Sakr, Y., Dubois, M.-J., DeBacker, D., Creteur, J., Vincent, J.-L.** Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Critical Care Medicine*. 32, 2004, 9, S. 1825-1831.
44. **Trzeciak, S., Dellinger, R.P., Parillo, J.E., Guglielmi, M., Bajaj, J., Abate, N.L., Arnold, R.C., Colilla, S., Zanotti, S., Hollenberg, S.M.** Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Annals of Emergency Medicine*. 2007, 49, S. 88-98.
45. **Linderkamp, O., Ruef, P., Brenner, B., Gulbins, E., Lang, F.** Passive deformability of mature, immature, and active neutrophils in healthy and septicemic neonates. *Pediatric Research*. 1998, 44, S. 946-950.
46. **Elbers, P.W.G., Ince, C.** Bench-to-bedside review: mechanisms of critical illness – classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Critical Care*. 2006, 10, S. 221-228.
47. **DeBacker, D., Creteur, J., Preiser, J.-C., Dubois, M.-J., Vincent, J.-L.** Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002, 166, S. 98-104.
48. **Ince, C.** The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care*. 9, 2005, 4, S. 13-19.
49. **Opdenakker, G.** New insights in the regulation of leukocytosis and the role played by leukocytes in septic shock. *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van Belgie*. 63, 2001, 6, S. 538-541.
50. **Ellis, C.G., Jagger, J., Sharpe, M.** The microcirculation as a functional system. *Critical Care*. 9, 2005, 4, S. 3-8.
51. **Chierego, M., Verdant, C., DeBacker, D.** Microcirculatory alterations in critical ill patients. *Minerva Anestesiologica*. 72, 2006, 4, S. 199-205.
52. **Nabuurs-Franssen, M., Houben, A., Tooke, J., Schaper, N.** The effect of polyneuropathy on foot microcirculation. *Diabetologia*. 45, 2002, 8, S. 1164–1171.
53. **Bonamy, A.K., Martin, H., Jörneskog, G., Norman, M.** Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *Journal of Internal Medicine*. 262, 2007, 6, S. 635-642.
54. **Norman, M.** Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatrica*. 97, 2008, 9, S. 1165-1172.
55. **Hauck, W., Samlalsingh-Parker, J., Glibetic, M., Ricard, G., Beaudoin, M.C., Noya, F.J., Aranda, J.F.** Deregulation of cyclooxygenase and nitric oxide synthase gene expression in the inflammatory cascade triggered by experimental group B streptococcal meningitis in

the newborn brain and cerebral microvessels. *Seminars in Perinatology*. 23, 1999, 3, S. 250-260.

56. **Alba-Alejandre, I.** Orthogonal Polarization Spectral Imaging (OPS) Measurements of microcirculatory changes in term newborns with suspected infection. München : Dissertationsschrift, 2010.

57. **Mühlberger, K.** Bedeutung von CRP, klinischer Symptomatik und Risikofaktoren für die Indikation zur antibiotischen Behandlung der early onset Sepsis bei reifen Neugeborenen. München : Dissertationsschrift, 2005.

58. **Weidlich, K., Kroth, J., Bauer, A., Christ, F., Genzel-Boroviczény, O.** Microcirculatory parameters as early markers for infection in preterm infants. *Pediatric Research*. 2005, 58, S. 425.

59. **Vincent, J.-L., DeBacker, D.** Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Critical Care*. 9, 2005, 4, S. 9-12.

60. **Hiedl, S., Schwepcke, A., Weber, F., Genzel-Boroviczény, O.** Microcirculation in preterm infants: profound effects of patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics*. 156, 2010, 2, S. 191-196.

61. **Cheung, P.Y., Finer, N.N.** Plasma lactate concentration as a predictor of death in neonates with severe hypoxemia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Pediatrics*. 5, 1994, 125, S. 763-768.

62. **Biberthaler, P., Langer, S.** Comparison of the new OPS imaging technique with intravital microscopy: analysis of the colon microcirculation. *European Surgical Research*. 2002, 34, S. 124-128.

63. **Harris, A.G., Sinitsina, I., Messmer, K.** The Cytoscan TM Model E-II, a new reflectance microscope for intravital microscopy: comparison with the standard fluorescence method. *Journal of Vascular Research*. 2000, 37, S. 469-476.

64. **Groner, W., Winkelmann, J.W., Harris, A.G., Ince, C., Bouma, G.J., Messmer, K., Nadeau, R.G.** Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nature Medicine*. 5, 1999, 10, S. 1209-1213.

65. **Perera, P., Kurban, A.K., Ryan, T.J.** The development of the cutaneous microvascular system in the newborn. *British Journal of Dermatology*. 82, 1970, 5, S. 86-91.

66. **Bernard, F., Vinet, A., Verdant, C.** Skin microcirculation and vasopressin infusion: a laser doppler study. *Critical Care*. 10, 2006, 2, S. 135-136.

67. **Beinder, E., Trojan, A., Bucher, H.U., Huch, A., Huch, R.** Control of skin blood flow in pre- and full-term infants. *Biology of the Neonate*. 65, 1994, S. 7-15.

68. **Pöschl, J.M.B., Weiss, T., Fallahi, F., Linderkamp, O.** Reactive hyperemia of skin microcirculation in septic neonates. *Acta paediatrica*. 83, 1994, 8, S. 808-811.
69. **Norman, M., Herin, P., Fagrell, B.** An evaluation of skin capillary blood flow determinations in neonates using a computerized videophotometric method. *Microvascular Research*. 43, 1992, 3, S. 276-284.
70. **Rolfe, P., Wickramasinghe, Y.A., Thorniley, M.S., Faris, F., Houston, R., Kai, Z., Yamakoshi, K., O'Brien, S., Doyle, M., Palmer, K.** Fetal and neonatal cerebral oxygen monitoring with NIRS: theory and practice. *Early Human Development*. 29, 1992, 1-3, S. 269-273.
71. **Jöbsis, F.F.** Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 198, 1977, 4323, S. 1264-1267.
72. **Wolf, M., Ferrari, M., Quaresima, V.** Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. *Journal of Biomedical Optics*. 12, 2007, 6, S. 62104-1-62104-14.
73. **Muehleemann, T., Haensse, D., Wolf, M.** Wireless miniaturized in-vivo near infrared imaging. *Optics Express*. 16, 2008, 14, S. 10323-10330.
74. **DeBacker, D.** OPS techniques. *Minerva Anesthesiologica*. 69, 2003, 5, S. 388-391.
75. **Messmer, K.** Orthogonal Polarization Spectral Imaging - A new tool for the observation and measurement of the human circulation. München : Karger-Verlag, 2000.
76. **Genzel-Boroviczény, O., Strötgen, J., Harris, A.G., Messmer, K., Christ, F.** Orthogonal polarization spectral imaging (OPS): a novel method to measure the microcirculation in term and preterm infants transcutaneously. *Pediatric Research*. 51, 2002, 3, S. 386-391.
77. **Goedhart, P.T., Khalilzada, M., Bezemer, R., Merza, J., Ince, C.** Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Optical Express*. 15, 2007, 23, S. 15101-15114.
78. **Nadeau, R.G., Groner, W.** Innovative non- or minimally-invasive technologies for monitoring health and nutritional status in mothers and young children: the role of a new noninvasive imaging technology in the diagnosis of anemia. *The Journal of Nutrition*. 131, 2001, 5, S. 16105-16145.
79. **Dobbe, J.G.G.** *Micro Scan Analysis Software - For Sidestream Darkfield Imaging*. Amsterdam : Version 1.0, 2006.

80. **Lindeboom, J.A., Mathura, K.A., Ince, C.** Orthogonal polarization spectral (OPS) imaging and topographical characteristics of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 42, 2006, 6, S. 581-585.
81. **DeBacker, D., Hollenberg, S., Boerma, C., Goedhart, P., Büchele, G., Ospina-Tascon, G., Dobbe, I., Ince, C.** How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Critical Care*. 2007, 11, S. 101-109.
82. **Elbers, P.W.G.** Fast-track microcirculation analysis. *Critical Care*. 2007, 11, S. 426.
83. **Micro Vision Medical.** *What's new in MicroScan Analysis Software Version 1.1.* Netherlands : Report, 2006.
84. **Putz, R., Pabst, R.** *Atlas der Anatomie des Menschen*. 21. limitierte Jubiläums-Ausgabe. München : Urban & Fischer, 2004. S. 29.
85. **Pasyk, K.A., Thomas, S.V., Hassett, C.A., Cherry, G.W., Faller, R.** Regional differences in capillary density of the normal human dermis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 83, 1989, 6, S. 939-945.
86. **Ryan, T.J.** Development of the cutaneous circulation. *Fetal and Neonatal Physiology*. 1998, 2, S. 752-762.
87. **Smits, T.M., Hillen, B., Aarnoudse, J.G., Zijlstra, R.J., Zijlstra, W.G.** The microvascular architecture of the scalp in the human fetus at term-implications for measuring blood gases and flow rate. *International Journal of Microcirculation, Clinical and Experimental*. 1992, 11, S. 171-180.
88. **Johnson, D.** Introducing the Micro Scan TM. *Micro Vision Medical a view to cure*. Amsterdam : Micro Vision Medical, 2005.
89. **Dobbe, J.G.G., Streekstra, G.J., Atasever, B., Van Zijderveld, R., Ince, C.** Measurement of functional microcirculatory geometry and velocity distributions using automated image analysis. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 2008, 46, S. 659-670.
90. **Nolte, D., Zeintl, H., Steinbauer, M., Pickelmann, S., Messmer, K.** Functional capillary density: an indicator of tissue perfusion? *International Journal of Microcirculation*. 1995, 15, S. 244-249.
91. **Bateman, R.M., Sharpe, M.D., Ellis, C.G.** Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis - hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Critical Care*. 2003, 7, S. 359-373.

92. **Genzel-Boroviczény, O., Christ, F., Glas, V.** Blood transfusion increases functional capillary density in the skin of anemic preterm infants. *Pediatric Research*. 56, 2004, 5, S. 751-755.
93. **Christ, F., Genzel-Boroviczény, O., Schaudig, S., Niklas, M., Schiessler, C., Strötgen, J., Eifert, S., Reichenspurner, H., Harris, A.G., Messmer, K.** Monitoring of the microcirculation in cardiac surgery and neonates using Orthogonal Polarization Spectral imaging. *Progress in Applied Microcirculation*. 2000, 24, S. 82-93.
94. **Kroth, J., Weidlich, K., Hiedl, S., Nussbaum, C., Christ, F., Genzel-Boroviczény, O.** Functional vessel density in the first month of life in preterm neonates. *Pediatric Research*. 64, 2008, 5, S. 567–571.
95. **Top, A.P.C., van Dijk, M., van Velzen, J.E., Ince, C., Tibboel, D.** Functional capillary density decreases after the first week of life in term neonates. *Neonatology*. 2011, 99, S. 73-77.
96. **Schwepecke, A.** Untersuchung der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit persistierendem Ductus arteriosus. München : Dissertationsschrift, 2010. S. 39.
97. **Micro Vision Medical.** Micro Scan Video Microscope. *User Manual*. Amsterdam : Micro Vision Medical, 2005. Version 1.6.
98. **Stevenson, D.K., Verter, J., Fanaroff, A.A., Ehrenkranz, W.Oh.R.A., Shankaran, S., Donovan, E.F., Wright, L.L., Lemons, J.A., Tyson, J.E., Korones, S.B., Bauer, C.R., Stoll, B.J., Papile, L.-A.** Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal*. 83, 2000, 3, S. 182-185.
99. **García-Patterson, A., Aulinas, A., Sojo, L., Ginovart, G., Adelantado, J.M., de Leiva, A., Corcoy, R.** Poorer perinatal outcome in male newborns of women with pregestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 28, 2011, 4, S. 436-439.
100. **Stark, M.J., Clifton, V.L., Wright, I.M.R.** Sex-specific differences in peripheral microvascular blood flow in preterm infants. *Pediatric Research*. 63, 2008, 4, S. 415-419.
101. **Sudhir, K., Jennings, G.L., Esler, M.D., Korner, P.I., Blombery, P.A., Lambert, G.W., Scoggins, B. Whitworth, J.A.** Hydrocortisone-induced hypertension in humans: pressor responsiveness and sympathetic function. *Hypertension*. 1989, 13, S. 416-421.
102. **Murphy, V.E., Gibson, P.G., Giles, W.B., Zakar, T., Smith, R., Bisits, A.M., Kessell, C.G., Clifton, V.L.** Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 168, 2003, 11, S. 1317-1323.

103. **Puhl, G.** Intraoperative Visualisierung der menschlichen Mikrozirkulation in der Gefäß- und Transplantationschirurgie. *Evaluierung der Orthogonalen Polarisations Spektrophotometrie*. Berlin : Habilitationsschrift, 2007.
104. **Verdant, C., DeBacker, D.** How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. *Current opinion in Critical Care*. 3, 2005, 11, S. 240-244.
105. **Langer, S., Goertz, O., Steinstraesser, L., Kuhnen, C., Steinau, H.U., Homann, H.H.** New model for in vivo investigation after microvascular breakdown in burns: use of intravital fluorescent microscopy. *Burns*. 31, 2005, 2, S. 168-174.
106. **Bergman, R., Sharony, L., Schapira, D., Nahir, M.A., Balbir-Gurman, A.** The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Archives of Dermatology*. 139, 2003, 8, S. 1027-1030.
107. **Dolezalova, P., Young, S.P., Bacon, P.A., Southwood, T.R.** Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Annals of the Rheuma Diseases*. 62, 2003, 5, S. 444–449.

Abbildungs- & Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Kapillare (30)	9
Abbildung 2: Kapilläre Füllung (30)	12
Abbildung 3: Gefäßdarstellung im IVM bei einer Maus	13
Abbildung 4: a) Nagelfalzmikroskopie eines gesunden 2-jährigen Kindes (107)	14
Abbildung 5: FVD - Messung durch Cytoscan TM Model E – II (Philadelphia, USA) (31) & Gefäßnachzeichnung mit Cap - Image (56)	17
Abbildung 6: Gridauswertung	18
Abbildung 7: Schema der Epidermis, Dermis und Subkutis mit Gefäßplexus, 10-fache Vergrößerung (84). Der durch die SDF-Technik erfasste Bereich ist markiert dargestellt.	20
Abbildung 8: Entwicklung der Hautperfusion (65)	21
Abbildung 9: „Micro Scan Video Microscope“ (97)	25
Abbildung 10: Sidestream Darkfield Imaging (48)	26
Abbildung 11: Messapparatur – Aufbau (96)	26
Abbildung 12: Zeitablauf der Messungen	27
Abbildung 13: Ohr rechts	28
Abbildung 14: Messung durch zwei Untersucher	29
Abbildung 15: Videosequenz zur Auswertung	30
Abbildung 16: Auswahl der Sequenzen für die Auswertung	30
Abbildung 17: Auswertung einer Sequenz	31
Abbildung 18: Auswertreport einer Sequenz	32
Abbildung 19: MFI-Analyse in 4 Quadranten	34
Abbildung 20: MFI-Report Beispiel für „continuous Flow“	35
Abbildung 21: Auswertabhängigkeit: Software im Vergleich zur manuellen Nachkorrektur.	35
Abbildung 22: Geburtsmodus der 49 Neugeborenen, die in die Studie eingeschlossen wurden	37
Abbildung 23: FVD aller Neugeborenen von Lebenstag 1 bis 3	41
Abbildung 24: Flächenanteil aller Neugeborenen Lebenstag 1 bis 3	42
Abbildung 25: Längenanteil der Gefäße aller Neugeborenen Lebenstag 1 bis 3	44
Abbildung 26: FVD-Vergleich von Spontangeborenen zu Sectiogeboeren gepoolt	46
Abbildung 27: Darstellung des Gefäßflächenanteils beider Geburtsmodi gepoolt	47
Abbildung 28: Vergleich der Gefäßlängenanteile aller Sectio- zu Spontangeborenen gepoolt	48
Abbildung 29: FVD im Vergleich Jungen zu Mädchen gepoolt	49
Abbildung 30: FVD aller Spontangeborenen im Verlauf der Lebensstage 1 bis 3	I
Abbildung 31: FVD aller Sectiogeboeren von Lebenstag 1 bis 5	I
Abbildung 32: Flächenanteil der Durchmesserklassen aller Spontangeburtun Lebenstag 1 bis 3	II
Abbildung 33: Flächenanteil der Durchmesserklassen aller Sectiogeboeren von Lebenstag 1 bis 5	II
Abbildung 34: Längenanteil der Gefäße aller Spontangeborener Lebenstag 1 bis 3	III
Abbildung 35: Gefäßlängenanteil aller Sectiogeboeren Lebenstag 1 bis 5	III

Tabelle 1: Petrusa-Index (2)	2
Tabelle 2: Geburtenrate 2006 bis 2009 (3).....	2
Tabelle 3: Hautuntersuchung (29).....	6
Tabelle 4: Einschlusskriterien	24
Tabelle 5: Ausschlusskriterien	24
Tabelle 6: Gefäßdurchmessereinteilung.....	33
Tabelle 7: Blutflussqualität	34
Tabelle 8: Körpermaße	38
Tabelle 9: Körpergewicht aller Neugeborenen am entsprechenden Lebenstag	38
Tabelle 10: Blutdruck am entsprechenden Lebenstag und Gesamt	38
Tabelle 11: Sauerstoffsättigung am entsprechenden Lebenstag	39
Tabelle 12: Körpertemperatur am entsprechenden Lebenstag	39
Tabelle 13: Herzfrequenz am entsprechenden Lebenstag.....	39
Tabelle 14: „APGAR-Werte“ pro Lebensminute.....	39
Tabelle 15: MFI aller Neugeborenen in den ersten 3 Lebenstagen.....	45
Tabelle 16: p für MFI aller Spontangeborenen in den ersten Lebenstagen	45
Tabelle 17: p für Vergleich der MFI aller Sectiangeborenen in den ersten 5 Lebenstagen.....	45
Tabelle 18: MFI Spontan- zu Sectiangeborenen für alle drei Lebenstage	48
Tabelle 19: Vergleich der Messungen von Sequenzen durch unterschiedliche Untersucher...	49
Tabelle 20: FVD berechnet durch MAS im Vergleich zur manuellen Nachkorrektur	50
Tabelle 21: Fläche berechnet durch MAS im Vergleich zur manuellen Nachkorrektur.....	51
Tabelle 22: Länge berechnet durch MAS im Vergleich zur manuellen Nachkorrektur	51
Tabelle 23: Längenanteil der Gefäße aller Neugeborenen Lebenstag 1 bis 3.....	IV
Tabelle 24: Gefäßflächenanteil Spontangeborener zu Sectiangeborener.....	IV
Tabelle 25: Gefäßlängenanteil Spontangeborener zu Sectiangeborener.....	IV
Tabelle 26: FVD nach Geschlecht	IV
Tabelle 27: FVD berechnet durch MAS im Vergleich zur manuellen Nachkorrektur	IV
Tabelle 28: Fläche berechnet durch MAS im Vergleich zur manuellen Nachkorrektur.....	V

Anhang

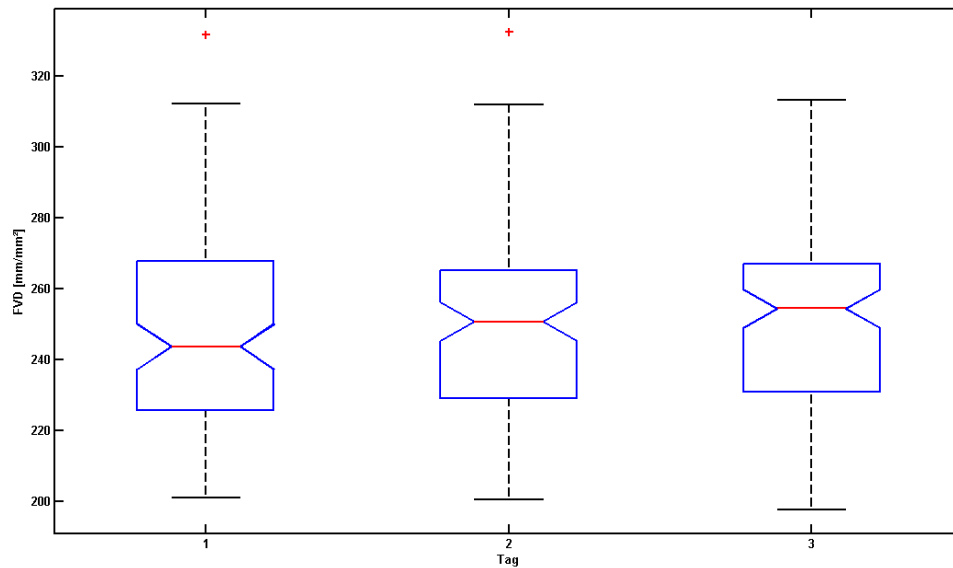


Abbildung 30: FVD aller Spontangeborenen im Verlauf der Lebenstage 1 bis 3

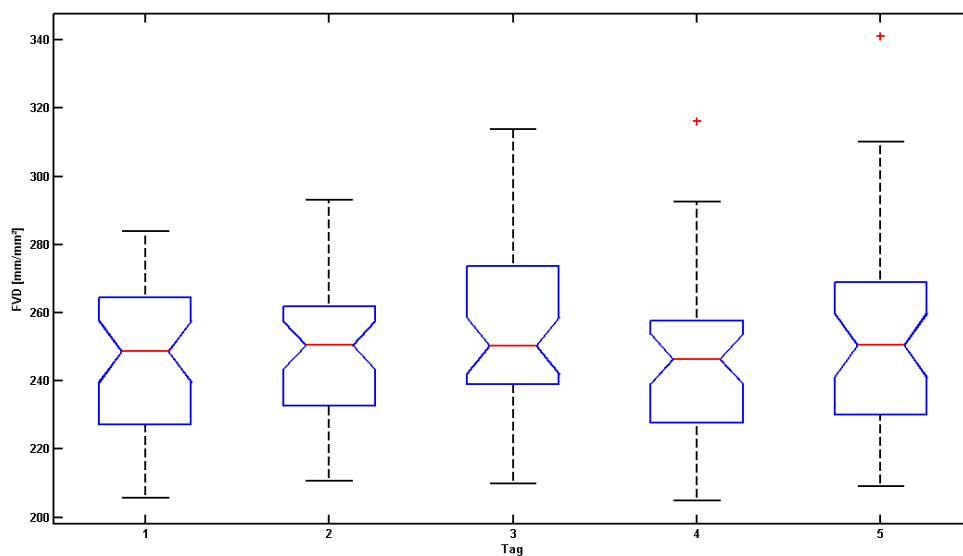


Abbildung 31: FVD aller Sectiogeboerenen von Lebenstag 1 bis 5

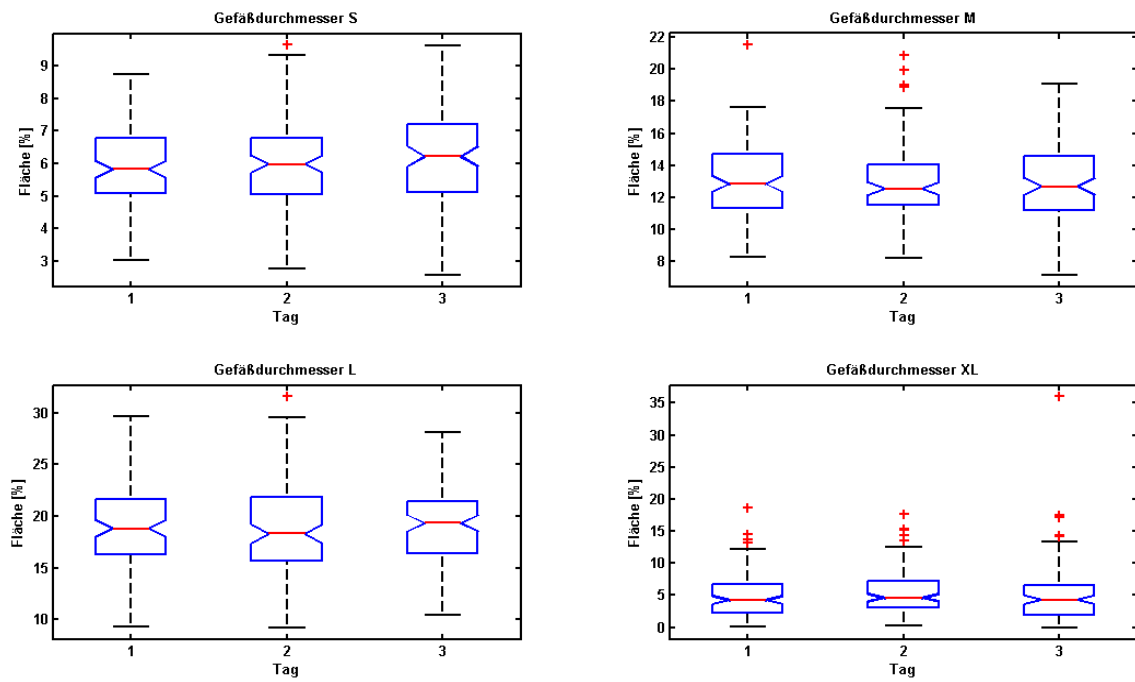


Abbildung 32: Flächenanteil der Durchmesserklassen aller Spontangeburtten Lebenstag 1 bis 3

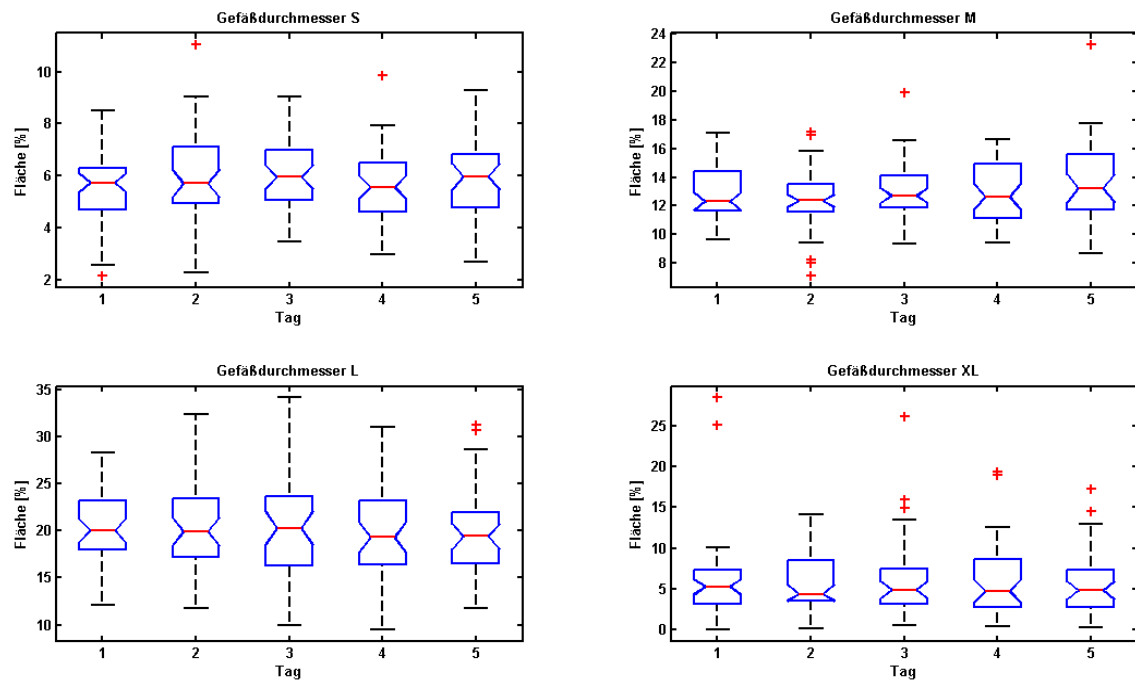


Abbildung 33: Flächenanteil der Durchmesserklassen aller Sectioborenen von Lebenstag 1 bis 5

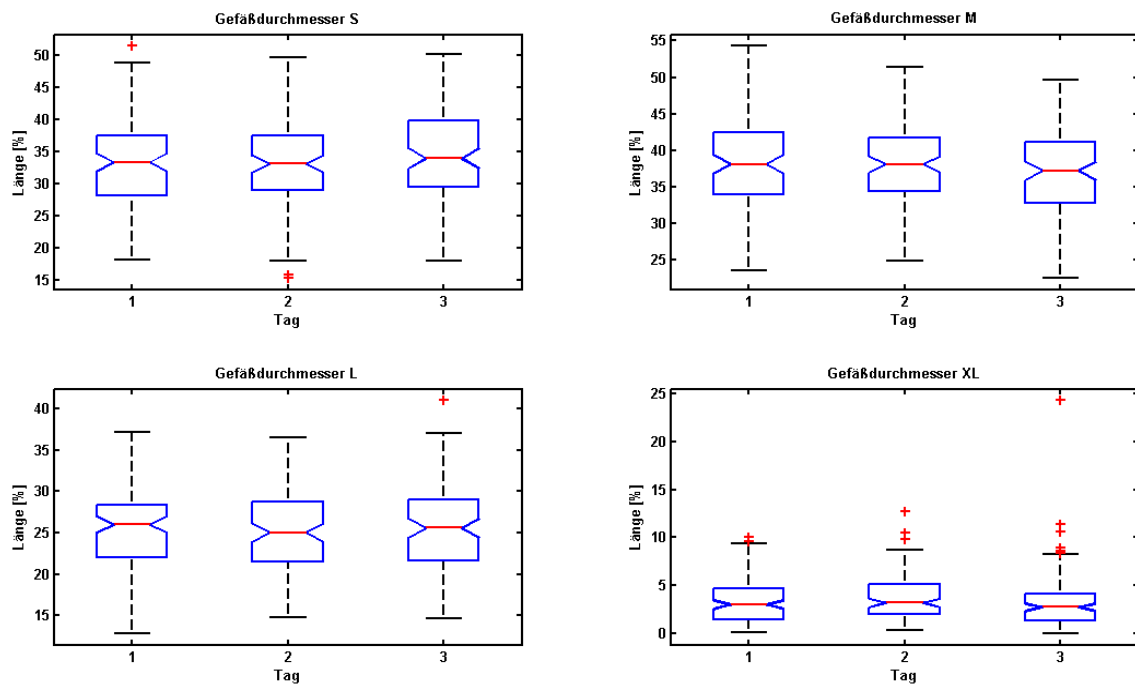


Abbildung 34: Längenanteil der Gefäße aller Spontangeborener Lebenstag 1 bis 3

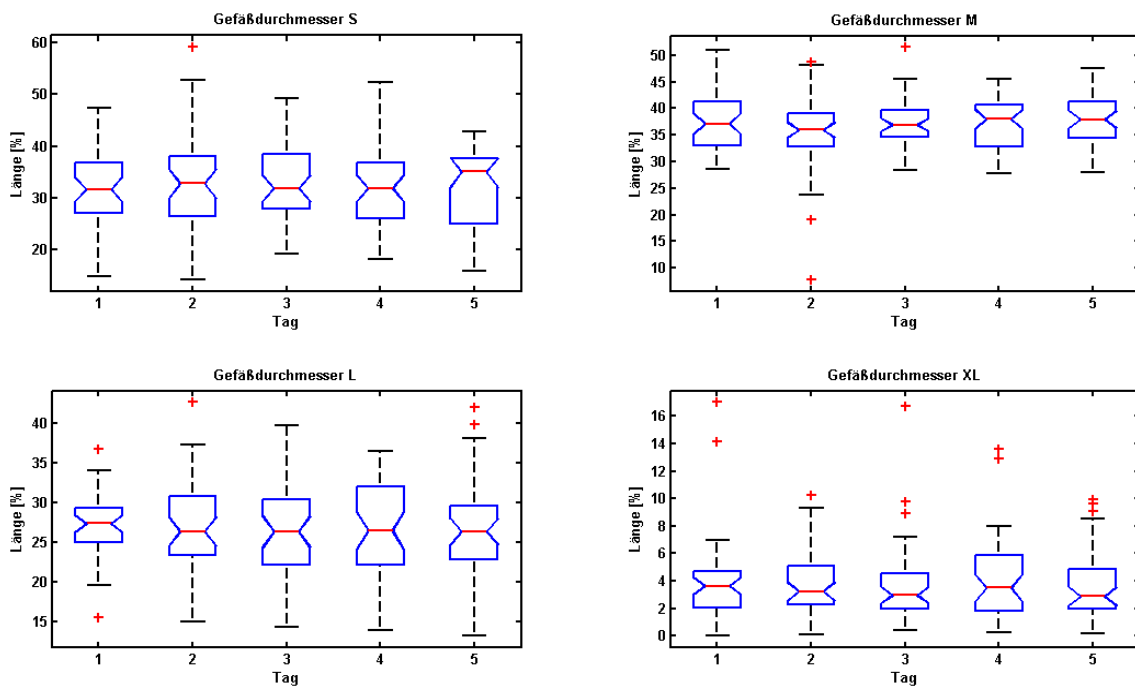


Abbildung 35: Gefäßlängenanteil aller Sectiogeboeren Lebenstag 1 bis 5

Gefäßlänge aller in %, n = 49/1764	S	Tag 1	Tag 2	Tag 3	M	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Median		33	33	34		38	38	37
[Quartile]		[28; 37]	[28; 38]	[29; 40]		[33; 42]	[34; 41]	[33; 41]
p		0,788	0,056	0,066		0,301	0,753	0,108
				0,044				0,330

L	Tag 1	Tag 2	Tag 3	XL	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Median	26	26	26	3	3	3	
[Quartile]	[23; 29]	[22; 29]	[22; 30]	[2; 5]	[2; 5]	[1; 4]	
p	0,862	0,646	0,866	0,578	0,058	0,566	0,467

Tabelle 23: Längenanteil der Gefäße aller Neugeborenen Lebenstag 1 bis 3

Flächenanteil in %	Spontangeborene	Sectiangeborene	p
Median, [Quartile]	n = 35/1260	n = 14/504	
S	6, [5; 7]	6, [5; 7]	0,127
M	13, [11; 15]	13, [12; 14]	0,590
L	19, [16; 22]	20, [17; 23]	0,004
XL	5, [2; 7]	5, [3; 8]	0,116

Tabelle 24: Gefäßflächenanteil Spontangeborener zu Sectiangeborener

Längenanteil in %	Spontangeborene	Sectiangeborene	p
Median, [Quartile]	n = 35/1260	n = 14/504	
S	34, [29; 38]	32, [27; 38]	0,077
M	38, [33; 42]	37, [33; 41]	0,094
L	25, [22; 29]	27, [23; 30]	0,003
XL	3, [2; 5]	3, [2; 5]	0,126

Tabelle 25: Gefäßlängenanteil Spontangeborener zu Sectiangeborener

FVD in mm/mm ²	Jungen	Mädchen	p
($\bar{x} \pm \sigma$)	n = 20/180	n = 29/261	
Tag 1	255 ± 28	243 ± 24	0,022
Tag 2	252 ± 20	246 ± 26	0,059
Tag 3	258 ± 25	249 ± 25	0,055
Gesamt	255 ± 25	246 ± 25	< 0,01

Tabelle 26: FVD nach Geschlecht

FVD in mm/mm ²	M.K.	MAS	p
($\bar{x} \pm \sigma$)	n = 100	n = 100	
Tag 1 n = 33	241 ± 21	174 ± 17	< 0,001
Tag 2; n = 31	244 ± 21	171 ± 21	< 0,001
Tag 3; n = 30	254 ± 20	172 ± 16	< 0,001
Tag 4; n = 3	250 ± 5	185 ± 15	0,100
Tag 5; n = 3	246 ± 15	172 ± 8	0,100
Gesamt	246 ± 21	173 ± 18	< 0,001

Tabelle 27: FVD berechnet durch MAS im Vergleich zur manuellen Nachkorrektur

Fläche in %	M.K.	MAS	p
Median, [Quartile]	<i>n</i> = 100	<i>n</i> = 100	
Tag 1	10, [5; 16]	5, [2; 10]	< 0,001
Tag 2	11, [5; 15]	6, [2; 11]	< 0,001
Tag 3	10, [5; 17]	6, [2; 11]	< 0,001
Tag 4	10, [4; 15]	5, [2; 9]	0,126
Tag 5	10, [4; 17]	6, [1; 12]	0,100
Gesamt	10, [5; 16]	6, [2; 11]	< 0,001

Tabelle 28: Fläche berechnet durch MAS im Vergleich zur manuellen Nachkorrektur

Studienunterlagen

┐ Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe – Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Frieze

Kinderklinik und Poliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians _____
Universität _____
München _____

Leitung der Neonatologie:
Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény

Klinikum der Universität München • Neonatologie – Innenstadt
Maistraße 11 • D-80337 München

Ihr Zeichen
muenchen.de

Unser Zeichen

Ansprechpartner

Telefon 089-5160 4588 Telefax

E-Mail [stephan.hiedl@med.uni-](mailto:stephan.hiedl@med.uni-muenchen.de)

Elterninformation

Untersuchung der Mikrozirkulation bei Neugeborenen zur Referenzwertbestimmung

Anschrift:

D-80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-0 (Vermittlung)
Internet: www.frauenklinik-maistrasse.de
Verkehrsverb.: U1, U2, U3, U6, U7, U8, 16, 17, 18, 27, 31 o. 56 bis Haltestelle Sendlinger Tor
Verkehrsverb.: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

Liebe Eltern,

wir dürfen Ihnen ganz herzlich zu Ihrem Nachwuchs gratulieren.

Wie Sie bereits im Gespräch mit uns erfahren haben, führen wir derzeit Untersuchungen zur Hautdurchblutung bei Neugeborenen durch. Im Folgenden möchten wir Ihnen weitere Informationen zur Verfügung stellen, die Sie für die Entscheidung über eine Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie benötigen.

Methode, Ablauf und Dauer der Teilnahme:

Wir legen Ihrem Baby einen kleinen Messfühler auf die Haut. In dem Messfühler befindet sich eine Lichtquelle, die normales Licht mit einer Wellenlänge von 550 nm aussendet und daher grün leuchtet. Die Lichtquelle ist so konzipiert, dass es zu keiner Erwärmung oder anderen Auswirkungen auf die Haut kommt. Das grüne Licht ermöglicht die Darstellung von Blutgefäßen direkt unter der Haut, indem das reflektierte Licht durch eine kleine Videokamera erfasst und in einem Computer analysiert wird. Dadurch kann die Hautdurchblutung beurteilt werden. In Abbildung 1 und 2 sehen Sie unser Messgerät.



Abb. 1: Messung der Hautdurchblutung bei einem Neugeborenen Kind

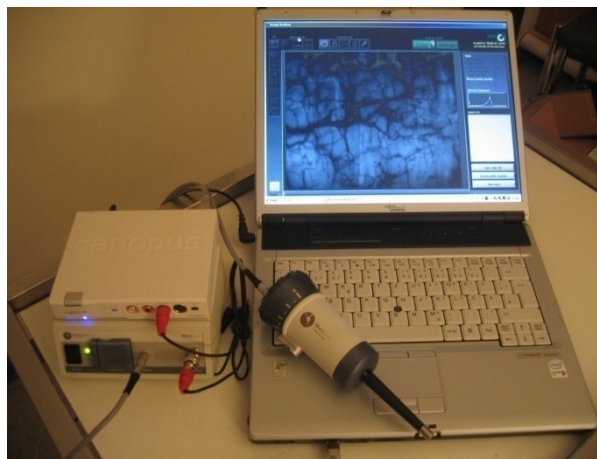


Abb. 2: Abbildung unseres Messgerätes

Die Messung ist für Ihr Kind schmerzlos, ohne Risiko und dauert ungefähr 15 bis 20 min. Sie können selbstverständlich gerne bei der Untersuchung anwesend sein.

Bei einer Nichtteilnahme an der Studie entstehen Ihnen und Ihrem Kind keinerlei Nachteile.

Mit diesen Messungen bearbeiten wir folgende Fragestellung:

Die Durchblutung der Haut reagiert schnell auf Veränderungen beim Kind. Eine verminderte Hautdurchblutung kann sehr oft bei Infektionen gefunden werden.

Ziel der Studie ist es, mit einer quantifizierbaren Messung der Hautdurchblutung diese Veränderungen zu erkennen und somit möglichst frühzeitig Hinweise auf eine sich entwickelnde Infektion zu erhalten.

Damit unsere Messergebnisse korrekt interpretiert werden können, ist es notwendig auch gesunde Neugeborene ohne Hinweise auf eine Infektion zu untersuchen. Deswegen führen wir unsere Messungen auch bei gesunden Neugeborenen durch.

Die Untersuchung findet ab dem ersten Lebenstag einmal täglich bis zur Entlassung Ihres Kindes statt und dauert jeweils 15-20 Minuten.

Datenschutz:

Nur die Ärzte der Studie haben im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt sind. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken, und Ihr Kind wird darin nicht namentlich genannt. Die Daten werden zur Auswertung verschlüsselt (d.h. die Daten werden ohne Namensnennung mit einer Nummer versehen).

Durch die Studie wird die Behandlung Ihres Kindes nicht verändert oder beeinflusst.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit die Teilnahme Ihres Kindes ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung, zurückziehen.

Falls Sie weitere Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an uns.

Wir danken Ihnen für Ihr Interesse und wünschen Ihnen und Ihrem Kind alles Gute!

Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczény

Leiterin der Neonatologie des Perinatalzentrums des Klinikums Innenstadt - Maistraße

Tel.: 089-5160-4535

Dr. med. S. Hiedl

Leitender Stationsarzt der Neonatologie des Perinatalzentrums des Klinikums Innenstadt - Maistraße

Tel.: 089-5160-4588

Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe – Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Frieze

Kinderklinik und Poliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Ludwig-Maximilians-
Universität München

LMU

Leitung der Neonatologie:
Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény

Klinikum der Universität München • Neonatologie – Innenstadt
Maistraße 11 • D-80337 München

Ihr Zeichen
muenchen.de

Unser Zeichen

Ansprechpartner

Telefon 089-5160 4535 Telefax -4917

E-Mail genzel@med.uni-

Einwilligungserklärung

Name des Patienten (in
Druckbuchstaben):.....

Geb. Datum:-.....-.....
Nr.:.....

Patient

Ich erkläre mich freiwillig bereit, dass mein Kind an der klinischen Untersuchung mit dem Titel:

Untersuchung der Mikrozirkulation bei Neugeborenen

teilnimmt.

- Ich bin durch den Arzt/ die Ärztin.....in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über die Untersuchung und den Studienablauf sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Untersuchung aufgeklärt worden.
- Ich habe darüber hinaus den Text des Informationsblattes für Eltern/Erziehungsberechtigte und diese Einwilligung gelesen und verstanden.
- Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt/ärztin verständlich und ausreichend beantwortet.
- Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.
- Ich habe das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine



Einwilligung zur Teilnahme meines Kindes an der Prüfung zurückzuziehen, ohne dass mir und meinem Kind daraus Nachteile entstehen.

- Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Untersuchung erhobene Daten meines Kindes anonymisiert (d.h. ohne Nennung des Namens) aufgezeichnet werden, zur wissenschaftlichen Auswertung der klinischen Prüfung und zur Verwendung für weitere mit der Prüfung dieser Untersuchungen im Zusammenhang stehende wissenschaftlichen Fragenstellungen weitergegeben werden, sowie zur Überprüfung an die zuständigen Überwachungsbehörden oder an die Ethikkommission übermittelt werden.
- Ferner erkläre ich mein Einverständnis, dass die Studienleitung und vorgenannte Fachleute und Beauftragte in personenbezogene Daten meines Kindes Einsicht nehmen. Dies dient einer vollständigen Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Untersuchung. Beim Umgang mit personenbezogenen Daten werden die Grundsätze des Datenschutzrechtes beachtet.

Datum.....

Unterschrift des 1. Sorgeberechtigten.....

Unterschrift des 2. Sorgeberechtigten.....

Unterschrift des aufklärenden
Studienarztes.....

Danksagung

Besonderen Dank möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczeny aussprechen, die mir die Arbeit ermöglicht und für Ihre große Unterstützung und konstruktive Kritik bei dieser Arbeit.

Darüber hinaus bedanke ich mich sehr herzlich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. S. Hiedl für die engagierte Hilfe bei der Durchführung der Arbeit und für die ausgezeichnete Betreuung, sowie für das erwiesene Vertrauen.

Die Einarbeitung und die stetige Unterstützung erhielt ich von Frau Dr. med. I. Alba-Alejandre, der ein besonderer Dank für ihr großes Engagement gebührt.

Mein großer Dank gilt auch allen Studenten aus der Doktorarbeitsgruppe, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Vielen Dank gebührt Herrn K. Mathura für die Bereitstellung der Software.

Bei allen Eltern möchte ich mich vielmals für Ihre Mithilfe und Interesse bedanken und dafür, dass sie es mit ihren Kindern ermöglicht haben, diese Studie mit viel Spaß durchzuziehen. Ich wünsche ihnen und ihren Familien alles Gute für die Zukunft.

Ein großes Dankeschön gebührt ebenso den lebenswürdigen Kinderkrankenschwestern des allgemeinen Kinderzimmers in der Maistrasse.

Schließlich möchte ich mich besonders bei meiner Familie und allen bedanken, die mich bei der Durchführung und Ausarbeitung der Arbeit liebevoll unterstützt haben und hier nicht genannt werden.